0028290

Bayer HealthCare

Le 21 décembre 2011

Monsieur Jean Paul Dutrisac
Président
Office des professions du Québec
800, place d'Youville, 10e étage
Québec (Québec) G1R 5Z3

Objet : Demande d'inscription du naproxène sodique 220 mg à l'annexe III

Monsieur le Président,

Bayer Inc. (Bayer) a le plaisir de soumettre à l'Office des professions du Québec une demande d'inscription à l'Annexe III Médicaments destinés aux humains et vendus sous surveillance pharmaceutique de *tous les formats de conditionnement du naproxène sodique destiné à l'usage oral à des concentrations de 220 mg par unité posologique.*

Le naproxène sodique 220 mg est un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqué pour le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Plus de cent études cliniques réalisées avec ce médicament ont démontré que c'est un analgésique dont l'efficacité est comparable à celle de l'ibuprofène et de l'acétaminophène. Quant à son action antipyrétique, elle est similaire à celle de l'acétaminophène. Ce qui distingue le naproxène sodique, c'est qu'il possède une durée d'activité plus longue.

La prise de ce médicament n'est associée à aucun effet secondaire sérieux et ceux qui ont été signalés étaient qualifiés de légers. Ce résultat favorable repose sur des données qui s'étendent sur 17 ans de commercialisation en vente libre et corrobore que c'est un médicament sûr entre les mains des consommateurs.

Le naproxène sodique 220 mg est actuellement vendu sans ordonnance dans 46 pays, dont au Canada et ce, depuis avril 2009. Dans les autres provinces canadiennes, il est classé hors annexe pour les formats inférieur ou égal à 30 comprimés et les formats plus grand que 30 unités posologiques font partie de l'annexe III.

Les québécois peuvent facilement identifier les indications thérapeutiques et le besoin initial de prendre du naproxène sodique 220 mg pour traiter des affectations auto-diagnosticables et auto-limitatives. De plus, ces indications sont semblables à celles d'autres analgésiques classés hors annexes comme l'acétaminophène ou vendus sous surveillance pharmaceutique au Québec comme l'ibuprofène 200 mg.

Nous sommes confiants que l'Office des professions acceptera d'inscrire le naproxène sodique 220 mg à l'annexe III ce qui permettra aux québécoises d'avoir accès à une autre option sûre et efficace comme analgésique vendu sous surveillance pharmaceutique.

Nous communiquerons sous peu avec la personne responsable à l'Office afin de discuter de la présente demande, s'assurer que toute l'information requise a été soumise et solliciter une rencontre.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de nos sentiments distingués.

I.
Gestionnaire, Affaires gouvernementales et externes
Tél. :
Téléc.
Courriel :

Bayer HealthCare

DEMANDE D'INSCRIPTION À L'ANNEXE III POUR LE NAPROXÈNE SODIQUE 220 MG

PRÉSENTÉE À L'OFFICE DES PROFESSIONS DU QUÉBEC PAR BAYER INC.

LE 21 DÉCEMBRE 2011

Bayer Inc.
1250, boul. René Lévesque O.
Bureau 2820
Montréal (Québec) H3B 4W8

Résumé de la demande d'inscription à l'annexe III pour le Naproxène sodique 220 mg

Demande d'inscription à l'annexe III du Naproxène sodique 220 mg

Les facteurs d'inclusion des substances à l'annexe III

Annexe 1 : Gazette su Canada partie II, Naproxène et ses sels, 13 mai 2009

Annexe 2 : Monographie du produit

Annexe 3 : Observations détaillées sur l'innocuité et le surdosage du Naproxène sodique 220 mg

Annexe 4 : Étiquetage et conditionnement

Références

RÉSUMÉ DE LA DEMANDE D'INSCRIPTION À L'ANNEXE III

POUR LE NAPROXÈNE SODIQUE 220 MG

I. MOTIFS POUR LESQUELS LA DEMANDE EST FAITE

Bayer Inc. demande une classification à l'annexe III de tous les formats de conditionnement de naproxène sodique destiné à l'usage oral à des concentrations de 220 mg par unité posologique.

Cette demande est appuyée par les informations ci-jointes, lesquelles se résument comme suit :

1. Comme l'acétaminophène et l'ibuprofène qui sont des produits qui peuvent être vendus sans ordonnance, le naproxène sodique 220 mg se prête à l'auto-administration pour des conditions auto-diagnosticables et auto-limitatives (douleur et fièvre). La preuve d'un usage à cette fin a été accumulée dans plusieurs pays et ce, depuis de nombreuses années.

2. Le naproxène sodique 220 mg à une durée d'action plus longue que l'acétaminophène et l'ibuprofène, donc les patients sont moins susceptibles de prendre des doses additionnelles. Ainsi, les Québécois profiteront du bénéfice provenant de la possibilité de choisir un analgésique à durée d'action plus longue en s'auto-médicamentant.

3. Le naproxène est commercialisé comme médicament d'ordonnance depuis 1971. Le naproxène sodique 220 mg destiné à l'usage oral a été lancé aux États-Unis en 1994 en tant qu'analgésique classé hors annexes et est disponible en vente libre. Le naproxène sodique 220 mg a par la suite été enregistré comme médicament pouvant être vendu sans ordonnance dans 46 pays à travers le monde. Depuis son lancement, plus de 42 milliards de comprimés ont été vendus. En se basant sur une dose quotidienne de 2 comprimés et d'une période de traitement de 10 jours, le nombre d'exposition à ce médicament est estimé à 2,1 milliard depuis qu'il a été lancé. Au Canada, comme la durée maximale de traitement est de 5 jours et qu'un total de 179 millions de comprimés ont été vendus, on estime à 18 millions le nombre d'expositions au pays.[1]

4. Le profil d'innocuité du naproxène sodique 220 mg est basé sur plus de 100 études cliniques incluant plus de 18 000 sujets dans des études à doses uniques ou multiples de naproxène/naproxène sodique pour une période de 1 à 10 jours pour des indications pertinentes à la vente libre. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté et ceux qui ont été signalés étaient qualifiés de légers. Ce résultat favorable repose sur des données qui s'étendent sur 17 ans depuis la commercialisation du produit en vente libre et corrobore que c'est un médicament sûr entre les mains des consommateurs.

5. Deux méta-analyses des données cliniques sur l'innocuité provenant d'études cliniques contrôlées randomisées avec placebo démontrent que le profil d'innocuité est similaire à celui de l'acétaminophène, de l'ibuprofène et du placebo (DeArmond et al, 1995 et Bansal et al, 2001).

6. Une étude cas-témoins a été effectuée (2001-2003) en utilisant des données provenant de la Pennsylvanie pour étudier si le risque d'évènements gastro-intestinaux était lié à la prise d'AINS en vente libre. On y démontre que la prise d'AINS pendant moins de

[1] Le nombre d'expositions est le nombre de comprimés vendus divisé par le nombre maximal de comprimés par jour (2 comprimés) au cours de la durée maximale du traitement sans ordonnance (5 jours).

4 jours par semaine n'était pas significativement associée à un risque d'événement gastro-intestinal. Ce risque était également lié à la prise quotidienne de doses supérieures à ce qui est recommandé. Le risque était le même pour l'ibuprofène en vente libre et le naproxène sodique en vente libre (Lewis et al, 2005).

7. L'étiquetage du naproxène sodique 220 mg fournit des renseignements clairs et concis afin d'assurer un usage approprié.

8. Le naproxène sodique 220 mg est disponible comme analgésique pouvant être vendu sans ordonnance dans 46 pays à l'échelle du monde, dont les États-Unis. Ailleurs au Canada, il est classé hors annexe pour les formats inférieur ou égal à 30 comprimés et les formats plus grand que 30 unités posologiques font partie de l'annexe III.

9. L'ajout du naproxène sodique 220 mg à l'annexe III offrira une autre option au consommateur québécois qui souhaite traiter la douleur et la fièvre à court terme

II. ARGUMENTS RELIÉS AUX FACTEURS D'INCLUSION À L'ANNEXE III

Le patient peut facilement identifier les indications thérapeutiques et le besoin initial de prendre du naproxène sodique 220 mg pour traiter des affectations auto-diagnosticables et auto-limitatives. De plus, ces indications sont semblables à celles d'autres analgésiques classés hors annexes comme l'acétaminophène ou vendus sous surveillance pharmaceutique au Québec comme l'ibuprofène 200 mg.

Il n'est pas nécessaire de consulter un professionnel de la santé ou un pharmacien pour une thérapie récurrente ou subséquente étant donné que les affectations traitées sont auto-limitatives. Le naproxène sodique 220 mg n'est pas recommandé pour un usage chronique. Il est clairement spécifié sur l'étiquetage du produit de consulter un médecin si la douleur persiste pendant plus de 5 jours, si la fièvre persiste pendant plus de 3 jours ou s'il y a un changement dans les symptômes.

L'utilisation du naproxène sodique 220 mg, lorsqu'il est utilisé conformément aux directives, ne retardera pas la reconnaissance des symptômes d'une maladie grave et ne les masquera pas.

Il est indiqué pour l'apaisement de la fièvre et le traitement de la douleur associée aux maux de tête, aux crampes menstruelles, à la douleur arthritique, à la douleur au corps, au mal de dents et aux malaises légers et à la douleur associée au rhume commun.

Les effets indésirables et le profil d'interaction du naproxène sodique 220 mg (440 mg par jour) sont semblables à ceux de l'ibuprofène 200 mg (1 200 mg par jour), médicament déjà inscrit à l'annexe III. Comme pour ce dernier médicament, les conseils d'un pharmacien ne sont pas nécessaires pour sélectionner le produit approprié ou pour obtenir une explication supplémentaire des risques liés à sa consommation. Le mode d'utilisation, les avertissements importants et les contre-indications sont également indiqués sur l'emballage externe pour que le consommateur puisse les lire au point d'achat. De plus, ils sont écrits dans un langage simple pour qu'il puisse les comprendre.

À l'échelle mondiale, le naproxène sodique n'est pas un nouveau médicament destiné à l'automédication puisqu'il est disponible sans ordonnance depuis 1994 maintenant dans 46 pays avec des ventes annuelles d'environ 3 milliards de comprimés.

Bayer demande une classification à l'annexe III de tous les formats de conditionnement de naproxène sodique destiné à l'usage oral à des concentrations de 220 mg par unité posologique parce que :

- Les consommateurs utilisent le produit en conformité avec l'indication, le dosage et la durée de traitement, tel que spécifié sur l'étiquette. Ceci est vrai pour tous les analgésiques disponibles sans ordonnance, y compris le naproxène sodique 220 mg, et ce, sans égard à la grosseur du format. Les consommateurs typiquement achètent les plus gros formats afin d'avoir un meilleur prix par unité

- L'expérience canadienne montre que le taux de sollicitation de conseil au pharmacien de la part des consommateurs est identique entre le naproxène sodique et les autres analgésiques disponibles sans ordonnance.

- Les données d'innocuité étant semblables pour l'ibuprofène 200 mg et le naproxène sodique 220 mg, nous demandons une inscription similaire à l'annexe III.

III. ASPECTS SCIENTIFIQUES SOUTENANT LA DEMANDE

Le naproxène et ses sels font partie de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour traiter l'inflammation et la douleur. Le naproxène 250/500 mg et le naproxène sodique 275/550 mg, sont disponibles comme médicaments vendus sur ordonnance au Canada respectivement depuis 1975 et 1980.

Il existe une différence pharmacocinétique entre le sel sodique de naproxène et l'acide naproxène. Lorsque le naproxène sodique entre dans l'estomac, il se désintègre rapidement dans les jus gastriques et se disperse en particules très fines de naproxène, qui se dissolvent sur une surface étendue. Il en résulte une absorption rapide et des taux plasmatiques initiaux élevés. Lorsque l'acide naproxène entre dans l'estomac, il ne se désintègre pas, plutôt, il se dissout lentement. Il en résulte une absorption plus lente du naproxène. Étant donné sa rapidité d'absorption, la Federal Drug Administration aux États-Unis a conclu que le sel naproxène sodique était la formulation la plus appropriée pour la vente sans ordonnance.

Comme l'ibuprofène et l'acétamoniphène, le naproxène sodique 220 mg est un analgésique efficace, tel que démontré par plus de 100 études cliniques réalisées pour différentes indications. Au niveau des douleurs dentaires, le naproxène sodique 220 mg possède des propriétés analgésiques comparables à celles de l'ibuprofène et de l'acétaminophène tout en ayant une durée d'activité analgésique plus longue.

Les études d'efficacité dans des conditions arthritiques non graves ont démontré que le naproxène sodique 220 mg et l'ibuprofène étaient significativement supérieurs au placebo en ce qui a trait à l'amélioration des symptômes d'arthrite au genou. Le naproxène sodique 220 mg était supérieur pour soulager la douleur durant la nuit et pour l'amélioration des symptômes. Pour le traitement de maux de tête communs, pour soulager la douleur et les autres symptômes

de dysménorrhée primaire, l'ibuprofène et le naproxène sodique 220 mg ont une efficacité comparable. Son activité antipyrétique est similaire à celle de l'acétaminophène, mais elle dure plus longtemps.

Les observations faites au cours des essais cliniques montrent de façon consistante que le profil d'innocuité du naproxène/naproxène sodique est comparable à celui de l'ibuprofène et du placebo. Chez plus de 18 000 sujets qui ont pris du naproxène/naproxène sodique dans un contexte contrôlé, aucun effet indésirable grave relié au médicament ne s'est produit. Les personnes âgées, représentées par environ 3 000 patients de plus de 60 ans, n'ont pas subi plus d'effets indésirables que les sujets plus jeunes. Les effets secondaires sont très rares, puisqu'ils ont été rapportés chez moins d'un cas sur 10 000.

Bayer est d'avis que toutes ces données supportent l'inscription à l'annexe III de tous les formats de conditionnement de naproxène sodique destiné à l'usage oral à des concentrations de 220 mg par unité posologique.

DEMANDE D'INSCRIPTION À L'ANNEXE III

DU NAPROXENE SODIQUE 220 MG

La présente demande vise à transférer de l'annexe II à l'annexe III tous les formats de naproxène sodique destiné à l'usage oral à des concentrations de 220 mg par unité posologique .

I. HISTORIQUE

Le naproxène est sur le marché depuis 1971 et le naproxène sodique 220 mg a été lancé pour la première fois aux États-Unis en mai 1994 en tant qu'analgésique. À l'heure actuelle, le naproxène sodique 220 mg est disponible comme analgésique pouvant être vendu sans ordonnance dans 46 pays à l'échelle du monde, dont les États-Unis et le Canada.

Le naproxène sodique 220 mg est indiqué pour le soulagement de la douleur et des symptômes arthritiques, les maux de tête, les crampes menstruelles, la douleur musculaire, les entorses et les tensions musculaires, le mal de dos, la douleur aux jointures et au corps, la douleur due aux chirurgies mineures, le mal de dents, la douleur associée au rhume et pour l'apaisement de la fièvre. Les études cliniques ont démontré un soulagement de la douleur de longue durée pouvant aller jusqu'à 12 heures.

Depuis le 23 avril 2009, le naproxène sodique a été retiré de l'annexe F. Dans la Gazette officielle du Canada (Annexe 1), on y indique que le naproxène sodique a une large marge d'innocuité. L'expérience post-commercialisation du médicament a démontré qu'une dose quotidienne de 440 mg n'était associée à aucun effet indésirable significatif. Il n'existe par ailleurs aucun effet indésirable lié à la dose ou à l'âge, aucune population particulière ne présente de risque et aucune interaction avec un autre médicament ou avec des aliments ne s'est révélée cliniquement significative. Les effets indésirables associés à l'utilisation d'une dose quotidienne de 440 mg sont mineurs, transitoires et leur incidence de même que leur gravité sont équivalentes à celles observées dans les groupes traités à l'aide d'un placebo dans le cadre d'essais cliniques.

Bayer commercialise au Canada le naproxène sodique 220 mg, disponible sans ordonnance, sous la marque de commerce Aleve™ depuis le 30 juin 2009. Les formats disponibles sur le marché sont de 10, 24, 50, 100, 200 et 250 comprimés ainsi de 20 et 80 capsules renfermant un gel liquide.

En juillet 2009, les formes orales de naproxène sodique 220 mg ont été ajoutées à l'annexe II au Québec.

II. PHARMACOLOGIE

Le naproxène sodique (comme l'ibuprofène) appartient à la classe des AINS qui exercent leur efficacité analgésique et antipyrétique par une inhibition des enzymes de cyclooxygénases (COX) (Monographie du produit (annexe 2). Il existe une différence pharmacocinétique entre le sel naproxène sodique et l'acide naproxène. Lorsque le naproxène sodique entre dans l'estomac, il se désintègre rapidement dans les jus gastriques et se disperse en particules très fines de naproxène, qui se dissolvent sur une surface étendue. Il en résulte une absorption rapide et des taux plasmatiques initiaux élevés. Lorsque l'acide naproxène entre dans l'estomac, il ne se désintègre pas, plutôt, il se dissout lentement. Il en résulte une absorption initiale plus lente du naproxène. Étant donné sa rapidité d'absorption, la Federal Drug Administration aux États-Unis a conclu que le sel sodique de naproxène était la formulation la plus appropriée pour la vente sans ordonnance.

III. EFFICACITÉ

Le programme de développement du naproxène sodique 220 mg consiste en des études qui ont été effectuées pour traiter différents types de douleur comme le mal de dents, les douleurs et les symptômes arthritiques, les maux de tête, la dysménorrhée, la douleur musculaire et la fièvre.

Le modèle de l'extraction dentaire est accepté comme étant le plus utile pour évaluer les analgésiques destinés au soulagement de douleurs aiguës d'intensité légère ou modérée (CPMP 2002, Averbuch/FDA 2000). La méta-analyse des essais dentaires, qui incluaient 1 203 sujets, montre qu'une dose unique de 220 mg de naproxène sodique engendre un soulagement rapide et significatif de la douleur pouvant durer jusqu'à 12 heures pour un nombre considérable de patients (Données de Bayer sur dossier). La différence la plus importante avec l'ibuprofène était que le soulagement de la douleur était plus soutenu avec le naproxène sodique 220 mg, une observation renforcée par le fait que moins de patients sous ce dernier médicament avait besoin de prendre des doses additionnelles. Le soulagement de la douleur de façon prolongée avec le naproxène sodique était également évident lorsque comparé à l'acétaminophène. Ces données montrent aussi de façon consistante qu'approximativement deux fois plus de personnes dans le groupe prenant du naproxène sodique 220 mg n'avaient pas besoin de prendre de doses additionnelles comparativement à ceux consommant de l'acétaminophène.

Les études d'efficacité dans des conditions arthritiques non graves ont démontré que le naproxène sodique 220 mg et l'ibuprofène étaient statistiquement supérieurs au placebo en ce qui a trait à l'amélioration des symptômes d'arthrite au genou. Le naproxène sodique 220 mg était supérieur à l'ibuprofène pour soulager la douleur durant la nuit (Schiff et al, 2004). Comparativement à l'acétaminophène, le naproxène sodique 220 mg était significativement supérieur en ce qui a trait à l'amélioration fonctionnelle et des symptômes (Golden et al, 2004). Le naproxène sodique 220 mg et l'ibuprofène ont une efficacité comparable pour le traitement de maux de tête communs et le naproxène sodique 220 mg est efficace pour soulager la douleur et les autres symptômes de dysménorrhée primaire. L'activité antipyrétique est comparable à celle de l'acétaminophène, mais de durée d'action plus longue (Données de Bayer sur dossier).

Comme l'ibuprofène et l'acétamoniphène, le naproxène sodique 220 mg est un analgésique efficace, tel que démontré par plus de 100 études cliniques.

IV. INNOCUITÉ

Essais cliniques

Les essais qui ont été effectués au cours du développement du médicament (jusqu'à la fin de 1993) incluaient plus de cinq mille patients qui ont été exposés à de faibles doses de naproxène/naproxène sodique. Il n'y a pas eu de réactions indésirables graves au médicament dans aucune de ces études. Quarante-huit de ces 57 études étaient randomisées, à double insu et contrôlées par placebo et elles ont servi de base pour une méta-analyse du profil d'innocuité du naproxène/naproxène sodique comparativement à l'ibuprofène, à l'acétaminophène et au placebo (DeArmond et al, 1995). Une comparaison des effets indésirables n'a démontré aucune différence entre ces substances ce qui concorde avec la méta analyse des essais jusqu'à 1998 (Bansal et al, 2001).

Un sommaire a été fait des données d'innocuité provenant de 35 essais cliniques effectués de 1994 à 2002, au cours desquels 4 040 sujets ont reçu des doses faibles de naproxène (Integrated Summary of Safety (ISS) 2002, données sur dossier). La majorité des essais portaient sur l'efficacité du médicament pour le soulagement de la douleur dentaire et musculo-squelettique. Les effets indésirables majeurs identifiés sont les maux de tête, les troubles gastro-intestinaux et du système nerveux central. Ils se sont produits au même degré dans les groupes recevant le placebo. Les retraits dus aux effets indésirables étaient peu fréquents et n'étaient pas liés à un médicament en particulier. Le profil des effets indésirables qui se trouvait dans les études cliniques de 1994 à 2002 est semblable à ceux qui ont été enregistrés jusqu'à 1994. Aucune nouvelle caractéristique n'a été détectée.

Depuis 2002, cinq essais contrôlés par placebo ont été effectués, incluant 701 sujets recevant du naproxène sodique 220 mg. Les médicaments utilisés en comparaison étaient l'acétaminophène et le rofécoxib. Aucune différence n'a été observée dans les effets indésirables bénins des médicaments comparés. Une étude allemande effectuée après la mise en marché et incluant plus de 7 000 patients prenant du naproxène sodique 220 mg a montré un taux d'effets indésirables de 2 %, dont les nausées, la dyspepsie et les étourdissements étaient les principaux rapportés (Bayer, données sur dossier).

En conclusion, les observations faites au cours des essais cliniques sont nombreuses et démontrent de façon constante que le profil d'innocuité du naproxène/naproxène sodique est comparable à celui de l'ibuprofène et du placebo. Chez plus de 18 000 sujets qui ont pris du naproxène/naproxène sodique dans un contexte contrôlé, aucun effet indésirable grave relié au médicament ne s'est produit. Les personnes âgées, représentées par environ 3 000 patients de plus de 60 ans, n'ont pas subi plus d'effets indésirables que les sujets plus jeunes. Les effets secondaires sont très rares, puisqu'ils ont été rapportés chez moins d'un cas sur 10 000.

Profil d'effets indésirables bien défini

Les effets indésirables (EI) du naproxène sodique 220 mg signalés au Canada sont comparables à ceux rapportés ailleurs dans le monde, ainsi qu'à ceux d'autres produits comme l'ibuprofène.

Aux États-Unis, le naproxène sodique est un médicament sans ordonnance et en libre accès depuis plus de 17 ans. La dose quotidienne maximale y est de 660 mg alors qu'au Canada, elle se situe à 440 mg. Au cours de ces années, on a démontré que le profil d'innocuité était excellent et stable dans un environnement hors annexe.

Du 1er janvier 1994 au 31 décembre 2009, 130 147 effets indésirables (EI) survenus chez 67 411 personnes ont été entrés dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer[2] au moyen de la terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Parmi les cas signalés, 91 % n'étaient pas graves. Globalement, les deux tiers de tous les EI sont de quatre classes de systèmes d'organes, soit troubles gastro-intestinaux, de la peau, des tissus sous-cutanés et troubles du système nerveux. Par ailleurs, il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence des effets secondaires liée à la dose. Les décès n'ont pas été plus nombreux que dans la population générale. Aucune constatation inattendue n'est ressortie de cette analyse de détection des signaux sur les données sur les EI du naproxène tirées de la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer.

Pour plus d'informations, veuillez vous référer à l'annexe 3.

La nature et le type des effets indésirables signalés au Canada sont comparables à ceux observés ailleurs dans le monde.

Le naproxène sodique 220 mg est sur le marché canadien depuis plus le 30 juin 2009. Quelque 4,5 millions de flacons ont été vendus, ce qui représente environ 179 millions de comprimés et 18 millions d'expositions[3]. De juillet 2009 au 30 juin 2011, 133 effets indésirables survenus chez 60 personnes ont été signalés de façon spontanée à Bayer. Les effets indésirables touchaient 16 classes de systèmes d'organes et aucun n'était inattendu.

Les effets secondaires sont comparables à ceux d'autres AINS disponibles sans ordonnance.

Pour comparer le naproxène sodique 220 mg (ALEVE) aux AINS disponibles au Québec sans ordonnance, on a aussi évalué les données canadiennes sur les effets indésirables de l'ibuprofène (Advil/Motrin). L'analyse effectuée en tenant compte des données sur les ventes a révélé que les effets indésirables de ces produits semblaient être comparables.

---

[2] Le profil d'innocuité stable d'ALEVE a été établi à partir de l'évaluation des effets indésirables (EI) du naproxène entrés dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer. Les données recueillies ont été analysées aux fins de la détection des signaux liés à l'innocuité. Des questions comme le rapport de causalité et la confirmation médicale ne font pas partie de l'évaluation. La base de données est constituée des cas signalés de façon spontanée par les organismes de réglementation, les consommateurs et les professionnels de la santé, ainsi que de ceux survenus dans le cadre d'essais cliniques et mentionnés dans la littérature de tous les pays.

[3] Le nombre d'expositions est le nombre de comprimés vendus divisé par le nombre maximal de comprimés par jour (2 comprimés) au cours de la durée maximale du traitement sans ordonnance (5 jours).

Comparaison entre le naproxène sodique 200 mg et l'ibuprofène
On a comparé les EI signalés avec le naproxène sodique 220 mg à ceux de l'ibuprofène pour évaluer leur fréquence par unité vendue. Étant donné que ces deux produits sont des AINS sans ordonnance et que l'ibuprofène est un médicament hors annexe ailleurs au Canada, il est utile de comparer ces deux médicaments. La base de données Medeffect de Santé Canada contient des données sur plus de 20 ans d'utilisation de l'ibuprofène comme médicament sans ordonnance (du 1er janvier 1989 au 31 mars 2011). Comme il est sur le marché depuis longtemps, les données sur ses EI produisent un profil d'innocuité stable.

Il est à noter que les renseignements sur Advil/Motrin viennent de la base de données Medeffect de Santé Canada, tandis que ceux sur ALEVE viennent de la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer, qui contient plus de cas et d'EI que celle de Santé Canada. Le tableau 1 présente les deux ensembles de données sur ALEVE aux fins de comparaison. Même si on utilise par prudence les chiffres de la base de données de Bayer, le nombre de cas et d'EI associés à ALEVE est faible et comparable à ceux associés à Advil/Motrin (tableau I).

Les cas signalés entre le 1er janvier 1989 et le 31 mars 2011 dans la base de données Medeffect de Santé Canada ont trait à l'ibuprofène sans ordonnance, car certaines formes d'ibuprofène sont toujours des médicaments sur ordonnance. Comme on l'a fait pour ALEVE et pour permettre une évaluation globale de l'innocuité.

Tableau 1 : Nombre d'effets indésirables pour 100 000 flacons d'ALEVE et d'Advil/Motrin vendus au Canada

Produit	ALEVE	Advil/Motrin*	Advil/Motrin#
Période	du 15 juin 2009 au 30 juin 2011	du 1er janvier 2005 au 31 mars 2011	du 1er janvier 1989 au 31 mars 2011
Base de données	Base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer	Base de données Medeffect de Santé Canada	
Nbre total de cas	60	246	456
Nbre de cas graves	15	166	289
Nbre d'effets indésirables	131	892	1 457
Nbre de flacons vendus	4 548 856	60 160 385^	138 645 622^
Nbre d'effets indésirables pour 100 000 flacons vendus	2,9	1,5	1,1
Nbre de cas graves pour 100 000 flacons vendus	0,3	0,3	0,2

* comprimés à 200, 300 et 400 mg; #comprimés à 200 mg seulement
^ Données d'IMS sur les pharmacies et les hôpitaux

Si on tient compte du nombre de flacons d'ALEVE et d'Advil/Motrin vendus, l'analyse démontre que le nombre de cas graves est de 0,3 pour 100 000 flacons d'ALEVE vendus du 15 juin 2009 au 31 juin 2011 et également de 0,3 pour 100 000 flacons d'Advil/Motrin vendus du 1er janvier 2005 au 31 mars 2011 (après le lancement des comprimés d'ibuprofène à 300 et 400 mg). L'incidence des EI avec ALEVE et Advil/Motrin a été faible au Canada comme dans le monde, ce qui montre le bien-fondé d'une inscription similaire aux annexes de médicaments du Québec pour le naproxène sodique 220 mg et l'ibuprofène 200 mg.

Il est noter qu'une comparaison utilisant les flacons vendus, et non pas les comprimés, a été effectuée en raison des différents dosages d'Advil/Motrin. Par exemple, la dose journalière d'ibuprofène 200 mg est de 6 comprimés par jour versus 3 comprimés par jour pour l'ibuprofène 400 mg. Une comparaison du nombre de flacons permet de rendre cette analyse plus pertinente.

De plus, la comparaison portant sur les effets secondaires sérieux par 100 000 flacons vendus qui est la plus pertinente. En effet, lorsqu'un nouveau médicament est commercialisé, on observe un plus grand nombre de rapports d'effets secondaires, qu'ils soient sérieux ou non. Ce phénomène est qualifié d'effet Weber.[4] Au fil du temps, les rapports portent essentiellement sur les effets secondaires sérieux. C'est pourquoi une comparaison de ces derniers rapports est la plus pertinente. De plus, ce sont les effets secondaires sérieux qui ont le plus d'intérêt.

On peut donc conclure que, globalement au Canada, les EI d'ALEVE et d'Advil/Motrin semblent comparables tant du point de vue de leur nature que de celui de leur fréquence de déclaration.

Surdosage

Le American Association of Poison Control Centers (AAPCC) publie annuellement des données sur les empoisonnements à partir de leur système de surveillance d'exposition toxique (Toxic Exposure Surveillance System – TESS). Cette base de données cumulative dessert une population de plus de 250 millions d'américains. Les renseignements ont été extraits de 2001 à 2006[5] pour l'acétaminophène, l'ibuprofène et le naproxène. Dans le cas de l'acétaminophène (771 020 expositions), les données illustrent le fait bien connu que le surdosage par ce médicament peut entraîner la mort. Pour ce qui est de l'ibuprofène (411 219 expositions), seulement 5 décès attribuables au surdosage ont été rapportés et aucun pour le naproxène (77 653 expositions) (mis à part le cas d'un enfant qui s'est étouffé avec des comprimés de naproxène sodique 220 mg).

Ces données américaines montrent que le surdosage par acétaminophène peut être mortel mais qu'au contraire, l'ibuprofène et le naproxène sont des médicaments très sûrs lorsque pris en doses excessives. À notre avis, aucune donnée liée au surdosage ne pourrait justifier la non inscription de tous les formats du naproxène sodique 220 mg à l'annexe III au Québec.

Étiquetage et conformité d'utilisation au Canada

Santé Canada n'a pas exigé que des études de compréhension du consommateur soient effectuées pour le naproxène sodique 220 mg. Lors de la rencontre pré-soumission avec Bayer (avril 2005), Santé Canada a suggéré que l'étiquetage pour le naproxène sodique 220 mg soit basé en partie sur la Norme d'étiquetage des analgésiques de Santé Canada et de plus, que le feuillet de renseignements suive le modèle de la Partie III de la Ligne directrice de Santé

---

[4] Wallenstein EJ, Fife D.Temporal patterns of NSAID spontaneous adverse event reports: the Weber effect revisited. Drug Saf. 2001;24(3):233-7.

[5] Avant 2001, les données sur les analgésiques n'étaient pas réparties par analgésique de façon individuelle; par conséquent seule la période de 2001 à 2006 n'a été analysée.

Canada à l'intention de l'industrie : Monographies de produit, lequel a fait l'objet d'une évaluation par les consommateurs.

Dans le cadre de l'élaboration du modèle de monographie de produit de la Partie III de la Ligne directrice, Santé Canada a effectué l'Étude sur l'information destinée aux consommateurs qui visait notamment à déterminer le contenu et le format des informations destinées aux consommateurs. Seize (16) groupes de réflexion composés de membres du public ont évalué la Partie III – section portant sur l'information destinée aux consommateurs de la monographie de produit (feuillet de renseignements). Les membres des groupes de réflexion ont identifié des informations contenues dans la section de la monographie portant sur l'information destinée aux consommateurs, qui à leur avis, devaient être incluses dans le modèle, telles que la meilleure façon d'utiliser le médicament, les effets indésirables possibles, le but du médicament, la liste des ingrédients, le nom de la marque et le nom générique ainsi que le nom d'un contact – soit où s'adresser pour obtenir de plus amples renseignements.

De plus, ils ont trouvé que la section de la monographie portant sur l'information destinée aux consommateurs était présentée correctement, c'est-à-dire claire et facile à comprendre, simple à consulter, présentée à l'aide de numéros et de puces, rédigée en caractères suffisamment gros pour faciliter la lecture, mise en évidence au moyen de caractères gras, de soulignements ou d'autres moyens et présentée dans un format standard. Santé Canada a demandé aux participants s'ils avaient l'habitude de rechercher ou de lire l'information sur les médicaments dont notamment à quel moment prendre le médicament, les précautions à suivre et les effets indésirables. La grande majorité d'entre eux ont indiqué qu'ils recherchaient ou lisaient de telles informations. Plusieurs ont dit qu'ils utilisaient de telles informations chaque fois qu'elles sont disponibles parce qu'ils veulent savoir quel produit ils prennent et quel effet il aura sur eux (Étude sur l'information destinée aux consommateurs : Rapport présenté à Santé Canada, Compas Inc., septembre 2001).

Le feuillet de renseignements pour le naproxène sodique 220 mg contient les informations requises et il est présenté conformément à ces recommandations. Il est à noter qu'il n'est pas exigé que le feuillet de renseignements des préparations d'acétaminophène classées hors annexes et vendus au Canada, suivent le modèle de monographie étant donné que ces produits ne sont pas classés comme des « nouveaux médicaments » au sens des Règlements sur les aliments et drogues. De plus, la majorité des préparations d'ibuprofène classées hors annexes ailleurs au Canada et disponibles sans ordonnance (c'est-à-dire Advil/Motrin et toutes les marques génériques) ne suivent pas non plus le modèle de la partie III.

V. UTILISATION PAR LES CONSOMMATEURS

Étude canadienne sur l'utilisation par les consommateurs

Certaines études ont évalué l'utilisation d'analgésiques en vente libre et la propension du public de lire les feuillets de renseignements qui accompagnent les produits.

Dans un rapport de recherche qui a été présenté au Department of National Health and Welfare en 1990 (Attitudes, Perceptions and Behavior Relating Ethical Medicines), les consommateurs ont rapporté qu'ils avaient l'habitude de lire le feuillet de renseignements et/ou l'étiquette avant d'acheter le produit (peu importe si c'était la première fois ou non qu'ils achetaient le produit en

question). Tous les participants ont noté que les informations indiquant « combien/comment souvent » comme étant « très » (94 %) ou « assez » (6 %) importantes. Par conséquent, il est peu probable que les consommateurs se comportent de façon différente en ce qui a trait à l'information apparaissant sur l'étiquette du naproxène sodique 220 mg (annexe 4).

Une étude commanditée par l'industrie effectuée en 1991 est arrivée à un résultat semblable : 91 % des canadiens déclarent lire l'étiquette attentivement avant d'utiliser un produit pour la première fois et semblent en être satisfaits[6].

En août 2006, l'Association canadienne de l'industrie des médicaments en vente libre (NDMAC) a effectué une étude de recherche à l'échelle du pays comprenant plus de 800 consommateurs canadiens de médicaments disponibles sans ordonnance afin de déterminer si les canadiens utilisaient les médicaments disponibles sans ordonnance de façon responsable (Redfern 2007, Responsible Use of Nonprescription Medications in Canada). Le comportement réel des consommateurs, dont un bon nombre provenait du Québec, a été mesuré à l'intérieur d'une période de temps définie (au cours du dernier mois) plutôt qu'« à quelque moment que ce soit au cours de la vie » pour faire une estimation de la fréquence et de la gravité du défaut des consommateurs de se conformer et rehausser la fiabilité de la mémoire des participants. Soixante et un pourcent (61 %) des canadiens ont rapporté avoir utilisé un médicament disponible sans ordonnance au cours du dernier mois. Les analgésiques représentaient la majorité des médicaments disponibles sans ordonnance utilisés (86 %).

La conformité a été évaluée de façon indépendante. Les chercheurs ont évalué la dernière dose unique, l'intervalle entre les doses (le cas échéant) et la dose quotidienne totale pour déterminer si les consommateurs se conformaient aux directives du fabricant. Dans toutes les catégories, 88 % des usagers de médicaments disponibles sans ordonnance ont suivi les directives du fabricant la dernière fois qu'ils ont pris le médicament; pour les analgésiques, le taux était de 83 %. Cela ne veut pas dire que 17 % des canadiens ne suivent pas les directives du fabricant lorsqu'ils prennent des analgésiques disponibles sans ordonnance, étant donné que ce ne sont pas tous les usagers qui utilisent des analgésiques, et que ce ne sont pas tous les canadiens qui utilisent des produits disponibles sans ordonnance.

Dans la majorité des cas d'usage non conforme, soit 93 %, il s'agissait d'une dose unique dépassant les recommandations et 84 % de ces usagers avaient pris 1 comprimé supplémentaire. Seulement 0,2 % de tous les usagers de médicaments disponibles sans ordonnance dépassent la dose quotidienne. Bien que ce ne soit pas souhaitable, il n'y a que très peu de cas d'usage non conforme qui ont été identifiés dans cette étude qui pourraient être considérés dangereux. Le facteur ayant motivé le défaut de se conformer n'était pas le manque de familiarité avec les directives sur l'emballage mais plutôt l'expérience personnelle d'avoir eu à gérer des symptômes importants. De plus, 16 % des usagers ne s'étant pas conformés suivaient les directives d'un professionnel de la santé. (Redfern 2007, Responsible Use of Nonprescription Medications in Canada; Nonprescription Medication Compliance: Focus Groups with Noncompliant Consumers)

Une étude visant à déterminer le degré de sensibilisation, commissionnée par NDMAC en août 2007, a démontré que la plupart des canadiens se souvenaient des précautions concernant l'importance de suivre la posologie, d'avoir lu des directives et des conseils reçus d'un médecin.

---

[6] [NDMAC, Consumer Usage & Attitude Study, 1991, http://www.ndmac.ca/index.cfm?fuseaction=main.DspSubPage&PageID=10&SubPageID=765&fkMainPage=0

Les canadiens sont fortement d'avis qu'il est important de lire les directives apparaissant sur l'étiquette et ils rejettent complètement toute suggestion qu'il s'agit d'un comportement qui n'est pas important. Les observations dans l'ensemble semblaient s'appliquer de façon consistante à tous les canadiens, peu importe leur âge, leur sexe, leur niveau d'éducation, leurs revenus ou la région d'où ils proviennent, dont le Québec.

Conclusion

L'étiquetage du naproxène sodique 220 mg est conforme aux recommandations de Santé Canada. La majorité des sondages démontrent que jusqu'à 90 % des usagers d'analgésiques disponibles sans ordonnance lisent les informations apparaissant sur l'étiquette à un moment ou un autre et qu'ils utilisent les produits conformément aux directives du fabricant. Il est même possible que le pourcentage de consommateurs qui liront les étiquettes sera plus élevé pour une nouvelle marque sur le marché.

Le potentiel d'abus des analgésiques peut-être une préoccupation. Bayer appuie les efforts des différentes agences de santé qui promeuvent un usage approprié de ces médicaments. Or, il est difficile de prévenir tous les abus potentiels de ces produits. Les données suggèrent qu'il est possible que les consommateurs ne suivent pas la posologie recommandée, et que cela se produit lorsqu'ils prennent une dose plus élevée que celle recommandée. Or, cela se manifeste surtout comme un évènement isolé (plutôt qu'en forme d'un comportement consistant) provoqué par la crainte de souffrir. Cette information s'appuie sur des données portant sur l'ibuprofène et l'acétaminophène en vente libre. On ne s'attend pas à ce que la tendance à utiliser le médicament de façon adéquate ne soit différente pour le naproxène sodique 220 mg. Tous les cas délibérés d'abus ne peuvent être prévenus, mais cela étant dit, aucunes données ne suggèrent l'existence de tels abus avec le naproxène sodique 220 mg.

VI. CONCLUSION

Le naproxène sodique 220 mg est disponible comme analgésique classé hors annexes dans plusieurs pays depuis 1994 et plus de 42 milliards de comprimés ont été vendus (>90 % aux États-Unis). Au Canada seulement, il est disponible sans ordonnance depuis plus de 2 ans (i.e. depuis le 30 juin 2009). En date du 30 juin 2011, plus de 179 millions de comprimés ont été vendus au pays ce qui implique qu'il y a eu plus de 18 millions d'exposition.

Les données obtenues à partir des essais cliniques démontrent que l'efficacité et l'innocuité du naproxène sodique 220 mg sont comparables à celles de l'ibuprofène et de l'acétaminophène.

On s'attend à ce que le taux de défaut à se conformer au mode d'emploi sera semblable pour le naproxène sodique à ceux de l'ibuprofène et de l'acétaminophène. Il n'existe aucun indice d'un potentiel de mauvais usage du naproxène sodique et aucun cas de surdosage ayant entraîné la mort n'a été découvert avec ce médicament.

Les données existantes justifient la classification à l'annexe III de tous les formats du naproxène sodique 220 mg. Ce faisant, les québécois auront la possibilité de choisir un autre analgésique efficace et sécuritaire pour l'auto-médication sous surveillance pharmaceutique.

LES FACTEURS D'INCLUSION DES SUBSTANCES

À L'ANNEXE III

Tel que demandé par l'Office des professions, pour chacun des facteurs d'inclusion des substances à l'annexe III, nous avons indiqué si ce facteur s'appliquait au dossier du naproxène sodique 220 mg et fait valoir les arguments qui supportent le changement de classification demandé.

Par ailleurs, sur demande, nous pourrions transmettre à l'Office des professions de l'information démontrant pourquoi le naproxène sodique 220 mg ne répond à aucun des facteurs d'inclusion pour les annexes I et II.

FACTEUR 1 : Le besoin initial du médicament est habituellement identifié par le patient, le médecin ou le pharmacien, mais la thérapie chronique, récurrente ou subséquente peut être supervisée par le pharmacien.

Le besoin initial d'utiliser le naproxène sodique 220 mg est habituellement identifié par le patient et non pas par un médecin ou un pharmacien. Le patient peut facilement identifier les indications thérapeutiques et le besoin initial de prendre ce médicament pour traiter des affectations auto-diagnosticables et auto-limitatives. De plus, les indications thérapeutiques sont semblables à celles d'autres analgésiques classés hors annexes comme l'acétaminophène ou vendus sous surveillance pharmaceutique comme l'ibuprofène 200 mg.

Bien qu'un tel contact puisse être utile à certains moments, il n'est pas nécessaire de consulter un pharmacien pour une thérapie récurrente ou subséquente étant donné que les affectations traitées sont auto-limitatives.

Comme l'ibuprofène 200 mg et l'acétaminophène, le naproxène sodique 220 mg n'est pas recommandé pour un usage chronique. Il est clairement spécifié au consommateur sur l'étiquetage de consulter un médecin si la douleur persiste pendant plus de 5 jours, si la fièvre perdure pendant plus de 3 jours ou s'il y a un changement dans les symptômes.

L'utilisation du naproxène sodique 220 mg, lorsqu'il est utilisé conformément aux directives, ne retardera pas la reconnaissance des symptômes d'une maladie grave et ne masquera pas de tels symptômes.

FACTEUR 2 : La durée d'utilisation maximale recommandée est limitée et figure sur l'étiquette du médicament.

Cela est vrai pour le naproxène sodique 220 mg tout comme pour l'acétaminophène et l'ibuprofène 200 mg. La durée maximale d'utilisation recommandée pour le naproxène sodique 220 mg (3 jours pour la fièvre et 5 jours pour la douleur) est limitée et clairement indiquée sur l'étiquette du produit (annexe 4).

FACTEUR 3 : Une utilisation à long terme du médicament peut retarder le dépistage ou masquer les symptômes d'une maladie grave

L'utilisation du naproxène sodique 220 mg, lorsqu'il est utilisé conformément aux directives, ne retardera pas la reconnaissance des symptômes d'une maladie grave et ne masquera pas de tels symptômes. Il est indiqué pour l'apaisement de la fièvre et le traitement de la douleur associée aux maux de tête, aux crampes menstruelles, à la douleur arthritique, à la douleur au corps, au mal de dents et aux malaises légers et à la douleur associée au rhume commun de façon semblable à l'ibuprofène 200 mg et l'acétaminophène. L'étiquetage du naproxène sodique 220 mg avise le patient de consulter un médecin si la douleur persiste pendant plus de 5 jours et si la fièvre perdure pendant plus de 3 jours ou s'il se produit un changement dans les symptômes.

FACTEUR 4 : Le médicament est utilisé pour traiter une affection persistante, chronique ou récurrente et des conseils additionnels sont nécessaires pour promouvoir l'usage adéquat du médicament

Le naproxène sodique 220 mg est utilisé pour soulager la douleur et apaiser la fièvre à court terme, pour des indications qui ne sont pas différentes que celles de l'ibuprofène 200 mg et l'acétaminophène. Par conséquent, il n'est pas nécessaire qu'un pharmacien soit disponible pour fournir des conseils afin de promouvoir un usage approprié, bien qu'un tel contact puisse être utile à certains moments. Comme l'ibuprofène 200 mg et l'acétaminophène, le naproxène sodique 220 mg n'est pas indiqué pour un usage chronique. Son étiquetage indique clairement au consommateur de consulter un médecin si la douleur persiste pendant plus de 5 jours, la fièvre perdure pendant plus de 3 jours ou s'il se produit un changement dans les symptômes.

Les études réalisées auprès des consommateurs montrent que la majorité d'entre eux semble utiliser les analgésiques en vente libre de façon responsable. Une petite fraction des consommateurs s'éloignent de l'usage recommandé, que ce soit intentionnellement ou à défaut de lire l'information sur l'emballage. Cela se manifeste habituellement par la consommation d'une dose plus élevée que celle qui est recommandée pendant une période de temps courte, ce qui clairement ne dépend pas du médicament en vente libre utilisé.

FACTEUR 5 : La gamme de produits offerts pour l'auto-traitement d'affections spontanément résolutives peut semer la confusion chez le patient ou provoquer des réactions indésirables

La sélection du naproxène sodique 220 mg ne causera pas de confusion chez le patient.

Contrairement à l'ibuprofène et à l'acétaminophène, le naproxène sodique accessible sans ordonnance n'est disponible qu'en une seule concentration soit 220 mg. Les consommateurs ne seront donc pas confus comme ils peuvent l'être dans la sélection d'un ingrédient à différentes concentrations. À l'échelle du monde, le naproxène sodique 220 mg n'existe que dans cette concentration et ce, depuis son premier lancement en 1994.

Les informations nécessaires pour qu'un consommateur puisse faire un choix éclairé parmi les divers analgésiques accessibles sans ordonnance et sous surveillance pharmaceutique apparaissent sur l'étiquetage, c'est-à-dire que toutes les contre-indications apparaissent sur l'emballage externe.

FACTEUR 6 : Des explications supplémentaires concernant les risques d'utilisation et le choix approprié d'un médicament sont requises, même si l'étiquette mentionne les effets secondaires indésirables connus (allergies; interactions médicamenteuses ou alimentaires) ou les interactions avec certaines conditions physiques particulières

Les effets indésirables et le profil d'interaction du naproxène sodique 220 mg sont semblables à ceux de l'ibuprofène 200 mg, médicament déjà inscrit à l'annexe III. Comme pour ce dernier médicament, les conseils d'un pharmacien ne sont pas nécessaires pour sélectionner le produit approprié ou pour obtenir une explication supplémentaire des risques. Le mode d'utilisation, les avertissements importants concernant le produit et les contre-indications sont également indiqués sur l'emballage externe pour que le consommateur puisse les lire au point d'achat et ils sont écrits dans un langage approprié pour qu'ils soient compréhensibles. De plus, le feuillet de renseignements inséré dans la boîte est conforme au modèle de monographie de produit de la Partie III de la Ligne directrice de Santé Canada, lequel a fait l'objet d'une évaluation par les consommateurs.

FACTEUR 7 : L'action pharmacologique inhérente au médicament comporte une possibilité d'usage à des fins non médicales et d'abus qui peuvent résulter en des conséquences indésirables pour le patient

Le naproxène sodique 220 mg n'a pas d'action pharmacologique inhérente qui pourrait amener à une utilisation à des fins non-médicales et avoir des conséquences néfastes pour le patient. Il n'est donc pas étonnant qu'il n'existe aucune preuve à l'effet que le naproxène sodique 220 mg ait été utilisé à des fins non-médicinales.

À l'échelle du monde, le naproxène sodique 220 mg n'est pas un nouveau médicament destiné à l'automédication puisqu'il est disponible comme médicament classé hors annexes dans plusieurs pays et disponible sans ordonnance depuis 1994 dans 46 pays avec des ventes annuelles d'environ 3,8 milliards de comprimés.

L'inscription du naproxène sodique 220 mg à l'annexe III permettrait la disponibilité d'une nouvelle molécule analgésique et antipyrétique destinée à la vente sous surveillance pharmaceutique au Québec. La classe pharmacologique à laquelle il appartient et sa posologie ne sont pas nouvelles en ce qui a trait à l'auto-sélection et l'auto-médication. Il n'est pas nécessaire d'avoir accès à un pharmacien pour s'assurer d'un usage approprié puisque l'étiquetage du produit est clair et facile à comprendre.

La posologie apparaissant sur l'étiquette du naproxène sodique 220 mg est simple : *personnes de 12 à 65 ans, 1 cachet toutes les 8 à 12 heures, chez les personnes de plus de 65 ans,*

1 cachet toutes les 12 heures et il ne faut pas prendre plus de 2 cachets par période de 24 heures.

Comme pour tous les médicaments, il est possible que les consommateurs ne suivent pas les directives apparaissant sur l'étiquette, mais ce risque est faible. Dans une étude portant sur l'utilisation de médicaments de façon responsable effectuée par l'Association canadienne de l'industrie des médicaments en vente libre (NDMAC), seulement 10 % des canadiens ne suivent pas les directives apparaissant sur l'étiquetage sur des médicaments disponibles sans ordonnance (Redfern, 2007). Lors d'une étude de cas-témoins effectuée aux États-Unis, la consommation d'AINS classés hors annexes tels que l'ibuprofène et le naproxène sodique, au-delà de la dose quotidienne recommandée, n'a été rapportée que dans 2,8 % des cas (Lewis et al. 2005). Par conséquent, il n'y a aucun ou très peu de potentiel que les consommateurs fassent un mauvais usage du médicament et ce risque est le même que pour des produits disponibles sans ordonnance tels que l'ibuprofène et l'acétaminophène.

FACTEUR 8 : Le conditionnement unitaire du médicament est suffisamment élevé pour entraîner des conséquences néfastes chez un patient qui en ferait une utilisation inappropriée

Il n'existe aucunes données scientifiques ou cliniques qui montrent qu'un format est susceptible d'entraîner des conséquences néfastes chez un patient qui en ferait une utilisation inappropriée.

De même, Bayer est d'avis qu'il n'existe aucune justification supportant une inscription distincte du naproxène sodique 220 mg selon le format de conditionnement.

D'autre part, l'information soumise par Bayer à l'Office des professions pour justifier l'inscription du naproxène sodique 220 mg à l'annexe III est similaire à celle qui a déjà été soumise à l'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (National Association of Pharmacy Regulatory Authorities ou NAPRA). La présente soumission est en fait un regroupement de tous les dossiers déjà transmis et l'information qu'elle renferme a également été mise à jour.

Voici la classification proposée par NAPRA qui a été officialisée en avril 2011, qui a été réévaluée et reconfirmée en novembre 2011.

Hors annexe	Naproxène sodique 220 mg par unité de dosage oral (lorsque vendu sous un produit dont l'étiquette indique une dose maximale quotidienne de 440 mg et dans un emballage renfermant jusqu'à 6,600 mg)
Annexe III	Naproxène sodique 220 mg par unité de dosage oral (lorsque vendu sous un produit dont l'étiquette indique une dose maximale quotidienne de 440 mg et dans un emballage renfermant plus de 6,600 mg)

Bayer a montré, à la satisfaction de cette Association que :

1 L'expérience du naproxène sodique 220 mg comme médicament sans ordonnance au Canada est considérable et elle est comparable à celle d'autres produits qui ont un statut moins restrictif et il ne peut plus être considéré comme un nouveau médicament disponible sans ordonnance selon les lignes directrices de Santé Canada.

2 Typiquement, les consommateurs se procurent les formats les plus grands d'un médicament sans d'ordonnance afin de bénéficier d'un meilleur prix par unité et ils continuent de l'utiliser en conformité avec l'étiquette pour l'indication, le dosage et la durée de traitement (pour tous les analgésiques disponibles sans ordonnance au Canada, incluant le naproxène sodique 220 mg sans égard au contenu de l'emballage (≤ 30 ou > 30 unités posologiques).

3 Les données soumises montrent que l'incidence d'effets indésirables est faible ce qui est en total accord avec les données qui montrent qu'il possède un profil d'innocuité excellent tant au Canada qu'ailleurs à travers le monde. De plus, ce profil est comparable à celui de plusieurs autres produits qui sont actuellement inscrits à l'annexe III ou même hors annexe.

FACTEUR 9 : L'utilisation peut favoriser le développement de résistance bactérienne

Ce facteur ne s'applique pas au naproxène sodique 220 mg.

Tous ces arguments justifient une classification à l'annexe III de tous les formats de conditionnement de naproxène sodique destiné à l'usage oral à des concentrations de 220 mg par unité posologique.

ANNEXE 1

GAZETTE DU CANADA PARTIE II, NAPROXÈNE ET SES SELS, 13 MAI 2009

Gouvernement du Canada | Government of Canada

Canada

Gazette du Canada

Vol. 143, n° 10 — Le 13 mai 2009

Enregistrement

DORS/2009-119 Le 23 avril 2009

LOI SUR LES ALIMENTS ET DROGUES

Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (1584 — annexe F)

C.P. 2009-585 Le 23 avril 2009

Sur recommandation de la ministre de la Santé et en vertu du paragraphe 30(1) (voir référence a) de la *Loi sur les aliments et drogues* (voir référence b), Son Excellence la Gouverneure générale en conseil prend le *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (1584 — annexe F)*, ci-après.

RÈGLEMENT MODIFIANT LE RÈGLEMENT SUR LES ALIMENTS ET DROGUES (1584 — ANNEXE F)

MODIFICATION

1. Dans la partie I de l'annexe F du *Règlement sur les aliments et drogues* (voir référence 1) **, la mention**

Naproxène et ses sels
Naproxen and its salts

est remplacée par ce qui suit :

Naproxène et ses sels, sauf lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg

Naproxen and its salts, except when sold for oral use with a daily dosage of 440 mg

ENTRÉE EN VIGUEUR

2. Le présent règlement entre en vigueur à la date de son enregistrement.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE D'IMPACT DE LA RÉGLEMENTATION

(*Ce résumé ne fait pas partie du Règlement.*)

Question et objectifs

La présente modification à la Partie I de l'annexe F du *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit une exemption pour permettre le statut de médicament en vente libre pour le naproxène et ses sels, lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg.

Le naproxène et ses sels, qui figure actuellement à l'annexe F du *Règlement sur les aliments et drogues*, n'est accompagné d'aucune mention explicative ni exception et n'est par conséquent actuellement vendu que sur ordonnance.

L'annexe F est une liste d'ingrédients médicinaux dont la vente est régie expressément par les articles C.01.041 à C.01.049 du *Règlement sur les aliments et drogues*. La partie I de l'annexe F énumère les ingrédients qui doivent faire l'objet d'une ordonnance pour un usage humain et pour un usage vétérinaire. La partie II de l'annexe F énumère les ingrédients qui doivent faire l'objet d'une ordonnance pour un usage humain, mais non pour un usage vétérinaire, si l'étiquette prévoit un tel usage ou si la forme ne convient pas aux humains.

Les médicaments ne peuvent être vendus au Canada qu'après l'évaluation par Santé Canada de leur innocuité, de leur efficacité et de leur qualité, tel que requis par la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les aliments et drogues*.

Description et justification

Un comité de Santé Canada, le Comité chargé d'examiner le statut de l'annexe de médicaments, recommande le statut de vendu sur ordonnance ou d'exemption du statut de vendu sur ordonnance pour les ingrédients médicinaux sur la base de l'évaluation de l'ingrédient médicinal contre un ensemble de facteurs établis et rendus publics. Ces facteurs incluent entre autres la toxicité, les propriétés pharmacologiques et les usages thérapeutiques des ingrédients médicinaux.

Le Comité recommande que le statut de vente libre soit accordé au naproxène et ses sels, lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg parce que lorsque évalué contre un ensemble de facteurs pour inscription à l'annexe F, aucun des facteurs

ne supportait le statut de vendu sur ordonnance pour usage oral à cette dose. Toutes les autres concentrations et formes dosifiées vont toujours requérir une ordonnance pour être vendues.

Lorsqu'une inscription à l'annexe F est modifiée ou enlevée pour permettre le statut de vente sans ordonnance pour un ingrédient médicinal, le fabricant peut vendre un médicament en vente libre seulement lorsque le produit qui contient l'ingrédient médicinal vendu seulement à la suite de l'approbation finale de la modification réglementaire, qui modifie ou enlève le libellé de l'ingrédient médicinal énuméré à l'annexe F et à sa publication dans la Partie II de la *Gazette du Canada*.

Le naproxène et ses sels est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé pour traiter l'inflammation et la douleur. Le naproxène et le naproxène sodique, un sel du naproxène, sont disponibles comme médicaments vendus sur ordonnance au Canada depuis 1975 et 1980, respectivement.

Le naproxène et ses sels comme médicament en vente libre sera indiqué pour l'auto-diagnostic, l'auto-traitement et l'auto-surveillance. Ces indications comprennent notamment le traitement symptomatique des céphalées, des douleurs dentaires, des douleurs musculaires, des douleurs lombaires, des douleurs ou des raideurs associées à l'arthrite, des douleurs menstruelles, des douleurs mineures associées au rhume, des douleurs consécutives à des chirurgies mineures, à des extractions dentaires et à des entorses musculaires, ainsi que l'apaisement de la fièvre. La dose quotidienne recommandée en vente libre est de 440 mg. La durée d'utilisation continue ne devrait pas dépasser cinq jours en l'absence de l'avis d'un praticien.

La vente sans ordonnance du naproxène sodique a été autorisée aux États-Unis en 1994 et dans 33 autres pays par la suite. Le statut de produit en vente libre de ce médicament est actuellement à l'examen dans quatre autres pays, dont le Canada. Le naproxène sodique a une large marge d'innocuité. L'expérience post-commercialisation du médicament a en effet démontré qu'une dose quotidienne de 440 mg n'était associée à aucun effet indésirable significatif. Il n'existe par ailleurs aucun effet indésirable lié à la dose ou à l'âge, aucune population particulière non identifiée ne présente de risque et aucune interaction avec un autre médicament ou avec des aliments ne s'est révélée cliniquement significative. En plus de sa large marge d'innocuité, les effets indésirables associés à l'utilisation d'une dose quotidienne de 440 mg sont mineurs et transitoires, et leur incidence de même que leur gravité sont équivalentes à celles observées dans les groupes traités à l'aide d'un placebo dans le cadre d'essais cliniques.

La vente sans ordonnance du naproxène et ses sels, lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg constituera une option de traitement pour la douleur et la fièvre.

Les avantages et les coûts attendus de cette modification réglementaire pour les régimes publics d'assurance-maladie sont énumérés ci-dessous :

1. La vente sans ordonnance du naproxène et ses sels, lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg

facilitera l'accès à ce traitement pour les consommateurs présentant de la douleur et de la fièvre.

2. L'étiquetage du produit devra comporter les instructions relatives à l'utilisation ainsi que les mises en garde applicables. Les membres du public seront ainsi informés quant à l'utilisation sécuritaire et adéquate du produit.

3. Les consommateurs devront assumer directement le coût du médicament dans la mesure où les produits qui ne nécessitent pas d'ordonnance ne sont habituellement couverts par aucun régime d'assurance-médicament.

Aucun coût n'est prévu pour les régimes privés d'assurance-médicament dans la mesure où la plupart de ces régimes ne couvrent pas les médicaments vendus sans ordonnance.

Aucun coût n'est prévu pour les régimes provinciaux d'assurance-médicament dans la mesure où la plupart de ces régimes ne couvrent pas les médicaments vendus sans ordonnance.

Consultation

Les intervenants externes, dont les ministres provinciaux et territoriaux de la Santé, les organismes de réglementation professionnelle de la médecine et de la pharmacie de même que les associations d'industries, de consommateurs et de professionnels ont été avisés directement de ce projet de règlement le 5 mars 2008, et une période de 75 jours a été prévue pour la présentation des observations. Cette initiative a été publiée sous la forme d'un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada*, le 1er mars 2008. Elle a également été affichée sur le site Web de Santé Canada et sur le site Web « Consultation auprès des Canadiens ». Le processus relatif à cette consultation avec les intervenants est décrit dans le protocole d'entente (PE) visant à simplifier les modifications réglementaires à l'annexe F. Le PE, qui a été signé par Santé Canada, par le Bureau du Conseil privé et par le ministère des Affaires étrangères et du Commerce international le 22 février 2005 figure également sur le site Web de Santé Canada.

Treize répondants ont fait part de leurs commentaires. Deux d'entre eux ont cherché à en savoir plus sur le changement de statut du produit, et des réponses directes ont été fournies à ces deux intervenants. Les commentaires reçus des autres répondants sont examinés ci-après.

<u>En faveur de la proposition</u>

La personne qui a soumis cette proposition a présenté un commentaire en faveur de la proposition. Les cinq autres répondants ont exprimé leur appui à la modification proposée. Leurs commentaires étaient notamment les suivants :

— les Canadiens disposeront d'une autre option sécuritaire et efficace qui leur permettra de mieux prendre en charge la douleur;

— cette proposition offre un avantage pour les consommateurs cherchant à soulager leur douleur au moyen d'un médicament dont l'effet est de longue durée (c'est-à-dire l'effet d'une dose unique de 220 mg de naproxène peut durer jusqu'à 12 heures, alors que les autres analgésiques doivent être administrés toutes les six heures);

— les données provenant d'autres pays où ce produit est déjà offert sans ordonnance ont montré que cette dose était sécuritaire et efficace;

— d'après une revue des publications, l'utilisation du naproxène sodique pendant une courte période, à raison des doses auxquelles il est offert sans ordonnance, a un profil d'innocuité acceptable.

<u>En opposition à la proposition</u>

Deux répondants ont exprimé leur opposition à la modification proposée. L'un d'entre eux n'a fourni ni commentaire ni justification à l'appui de son opposition, tandis que l'autre répondant a soulevé des questions précises. Les questions sont résumées ci-après, suivies des réponses de Santé Canada :

1. Les déclarations concernant l'innocuité du naproxène sodique contredisent la propre ligne directrice de Santé Canada intitulée « *Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)* ». Ces déclarations se rapportent à la marge d'innocuité, aux effets indésirables liés à l'âge ainsi qu'aux effets du naproxène sur les populations particulières.

<u>Réponse</u> :

La ligne directrice de Santé Canada, *Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),* est destinée à la préparation des monographies de produits (MP) pour les AINS vendus **sur ordonnance**; malgré une présentation similaire, le contenu de la ligne directrice n'est pas prévue pour être utilisée dans la préparation des MP pour les AINS vendus sans ordonnance. L'information sur les mises en garde et les précautions décrites dans la ligne directrice ne sont applicables qu'aux posologies et aux indications de médicaments sur ordonnance, dans la mesure où la dose unique (500 mg) et quotidienne (1 000 mg) des produits sur ordonnance contenant du naproxène sont plus élevées que la dose proposée pour la vente sans ordonnance (220 mg/comprimé; dose quotidienne maximale recommandée de 440 mg). Dans la mesure où la dose de naproxène vendu sur ordonnance est deux fois plus élevée que la dose maximale recommandée et proposée pour la vente sans ordonnance, les mises en garde et les précautions de la ligne directrice ne s'appliquent pas nécessairement aux posologies et aux indications concernant la vente

libre. De plus, les produits prescrits sur ordonnance sont fréquemment destinés à un usage quotidien pendant une longue période. L'étiquetage des produits en vente libre contenant le naproxène et ses sels comportera les mises en garde et les précautions adéquates concernant la posologie (440 mg/jour) et la durée de traitement (5 jours) recommandées.

2. Selon la proposition, l'expérience post-commercialisation a montré qu'une dose quotidienne de 440 mg de naproxène n'était associée à aucun effet indésirable significatif. Cependant, selon le groupe consultatif d'experts (GCE) mis sur pied en 2005 par Santé Canada pour étudier l'innocuité des AINS inhibant sélectivement la COX-2, les déclarations d'effets indésirables n'ont été d'aucune utilité pour évaluer les risques cardiovasculaires associés aux anti-inflammatoires. Il n'est donc scientifiquement pas fondé de conclure que les données post-commercialisation confirment l'innocuité d'une dose quotidienne de 440 mg de naproxène. Des essais contrôlés, à long terme et systématiques, seraient requis pour appuyer une telle conclusion.

Réponse :

Le GCE a justifié ses arguments concernant les déclarations d'effets indésirables en précisant que celles-ci n'avaient pas permis d'évaluer les risques cardiovasculaires des anti-inflammatoires en raison de la fréquence relativement élevée des maladies cardiovasculaires sous-jacentes dans la population de patients prenant ces médicaments. Lorsque les AINS sont prescrits pour leurs effets anti-inflammatoires, ils sont généralement administrés pendant plus longtemps et à des doses plus élevées que celles du naproxène et ses sels en vente libre. L'étiquetage du produit en vente libre comporte une mise en garde invitant le consommateur à consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre le naproxène et ses sels, s'il présente ou a déjà présenté de l'hypertension, une cardiopathie ou de l'insuffisance cardiaque.

Après le retrait en 2004 du rofécoxib, un AINS inhibant sélectivement la COX-2, en raison d'un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), les risques cardiovasculaires (CV) de tous les AINS ont fait l'objet d'un examen beaucoup plus minutieux. D'après le rapport sur l'évaluation globale de l'innocuité des médicaments portant sur les épisodes cardiovasculaires, l'utilisation du naproxène n'a entraîné aucune augmentation du risque d'IM ou d'épisode vasculaire cérébral. Une méta-analyse portant sur 138 essais contrôlés et à répartition aléatoire a examiné le risque CV associé aux AINS inhibant sélectivement la COX-2, par rapport à des AINS classiques (par exemple, naproxène, ibuprofène) ou à un placebo. Dans ces essais, le naproxène était administré à des

posologies plus élevées (1 000 mg/jour) et pendant plus longtemps (≥4 semaines) comparativement à la dose (440 mg/ jour) et à la durée de traitement (5 jours) recommandées en vente libre. On n'a noté aucune augmentation du risque d'épisode vasculaire parmi les utilisateurs de naproxène.

Des résultats similaires ont été rapportés dans le cadre de deux méta-analyses récentes et bien conçues portant sur des études à répartition aléatoire (Kearney et al., *British Medical Journal* 2006; 332:1302-8) et épidémiologiques (c'est-à-dire sans répartition aléatoire; McGettigan et al., *Journal of the American Medical Association* 2006; 296:1633-44) qui examinaient les risques CV associés à une exposition aux AINS. Une analyse qui examinait le risque d'infarctus aigu du myocarde (IAM) associé à une exposition aux AINS n'a signalé aucune augmentation de ce risque avec le naproxène lors d'études cliniques à répartition aléatoire (0,98; IC à 95 % : 0,87-1,11). De même, aucune augmentation du risque d'épisode cardiovasculaire grave (par exemple, IAM, mort subite d'origine cardiovasculaire) n'a été associée à l'utilisation du naproxène (0,97; IC à 95 % : 0,87-1,07) lors d'études épidémiologiques (sans répartition aléatoire). Il est important de noter que, dans la majorité de ces études sans répartition aléatoire, le naproxène était administré à raison des doses auxquelles il est utilisé sur ordonnance; autrement dit, des doses dépassant la dose maximale recommandée en vente libre qui est de 440 mg par jour pendant 5 jours.

3. D'après la proposition, il n'existe aucune interaction médicamenteuse significative; cependant, l'article 3.6.2.1 de la ligne directrice de Santé Canada intitulée « Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) » indique que certains AINS (par exemple, l'ibuprofène) pourraient interférer avec l'action anti-plaquettaire de l'aspirine administrée à faible dose. Certaines données montrent en effet que l'utilisation d'AINS avec l'aspirine peut diminuer de façon marquée les effets cardioprotecteurs de l'aspirine. D'après certaines données, le naproxène pourrait exercer le même effet en interférant avec l'action de l'aspirine.

Réponse :

Les consommateurs devraient être informés des interactions potentielles entre l'AAS et le naproxène et ses sels, ainsi que du fait que le naproxène et ses sels, tels que l'ibuprofène, peuvent bloquer l'effet anti-plaquettaire de l'aspirine. Pour faire face à ce problème, le feuillet d'information sur le naproxène et ses sels qui est destiné au consommateur comporte une section sur les interactions médicamenteuses potentielles et invite le consommateur à consulter son médecin ou son pharmacien avant de prendre du naproxène s'il suit un

traitement quotidien préventif supervisé par son médecin et consistant en une faible dose d'AAS.

4. Bien que l'on puisse faire valoir que le risque relatif associé au naproxène serait diminué par l'utilisation d'une faible dose et une courte durée de traitement, aucune donnée ferme n'indique que le naproxène peut être utilisé en toute sécurité par tous les patients à raison de la dose quotidienne proposée de 440 mg; les données scientifiques existantes indiquent que cette dose thérapeutique peut d'ailleurs être associée à des effets indésirables ou importants.

Réponse :

Le risque d'effets indésirables importants associés à la dose proposée en vente libre du naproxène et ses sels est isolé et similaire à celui de l'ibuprofène en vente libre. Les données issues des essais cliniques sur l'efficacité et l'innocuité, des études épidémiologiques, des méta-analyses, des études menées auprès de consommateurs, des mises à jour périodiques des rapports sur l'innocuité et des rapports sur l'évaluation globale de l'innocuité des médicaments appuie l'innocuité du naproxène et ses sels à raison de la dose proposée au Canada pour la vente sans ordonnance (c'est-à-dire 440 mg/jour pendant un maximum de 5 jours).

Le naproxène et ses sels en vente libre ne devraient pas être pris par certaines personnes atteintes de maladies ou d'affections particulières. Une liste de ces maladies et affections figure dans le feuillet de renseignements destiné au consommateur. Ledit feuillet comporte par ailleurs une section sur les mises en garde et les précautions invitant le consommateur à consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre le naproxène, s'il présente ou a déjà présenté l'une des affections ou maladies mentionnées.

5. Même si l'étiquetage du naproxène en vente libre mentionnera une dose quotidienne et une durée de traitement maximales, il est très probable que ce médicament sera pris à des doses plus élevées et pour des durées plus longues que celles recommandées.

Réponse :

Lorsqu'il est utilisé à des doses plus élevées que celles recommandées et pendant plus longtemps, le risque d'effets indésirables augmente de manière similaire à celui de l'ibuprofène.

D'après une étude sur l'innocuité pour le consommateur, examinée dans le cadre des données sur l'innocuité, aucune différence quant à

l'innocuité n'a été observée entre le naproxène et ses sels, l'ibuprofène et l'acétaminophène lorsqu'ils étaient pris conformément aux directives d'utilisation figurant sur l'étiquette. Comme pour tout nouveau médicament en vente libre arrivant sur le marché, il est primordial que le consommateur soit conscient des risques pour la santé associés à son utilisation.

Préoccupation exprimée

Trois répondants se sont dits préoccupés par la proposition sans s'y opposer explicitement. Un résumé de leurs commentaires figure ci-après, suivi des réponses de Santé Canada :

6. La proposition relative au changement de statut du naproxène devrait faire l'objet d'un examen minutieux par Santé Canada, compte tenu plus particulièrement de la longue demi-vie du naproxène. Lorsque Santé Canada fait preuve de prudence, le passage d'un médicament analgésique sur ordonnance au statut de médicament en vente libre se fait en toute sécurité.

Réponse :

La proposition de Santé Canada de conférer au naproxène et ses sels le statut de médicament en vente libre est fondée sur l'examen d'une quantité substantielle de renseignements. Les données sur l'innocuité comprenaient des données provenant de plus de 30 essais cliniques sur l'efficacité et l'innocuité ayant été menés auprès de plus de 10 000 sujets, de trois études sur l'innocuité ayant évalué le risque gastro-intestinal (GI) du naproxène chez plus de 2 000 patients, de nombreuses études épidémiologiques, de trois méta-analyses bien conçues, des études menées auprès de consommateurs, des mises à jour périodiques de rapports sur l'innocuité des médicaments et de trois rapports sur l'évaluation globale de l'innocuité des médicaments. La plus longue durée d'action est prise en compte dans l'étiquetage qui précise que l'intervalle posologique ne devrait être que de 8 à 12 heures.

7. Y a-t-il une place sur le marché canadien pour un autre AINS en vente libre? De plus en plus de produits analgésiques acquièrent le statut de médicament en vente libre, ce qui augmente le risque de sur-utilisation et d'utilisation abusive. L'utilisation de l'aspirine, de l'ibuprofène et du naproxène et ses sels peut entraîner des événements indésirables découlant d'une utilisation concomitante par inadvertance, laquelle serait due à une incompréhension des propriétés pharmacologiques similaires de ces produits.

Réponse :

La vente sans ordonnance de la dose quotidienne proposée de 440 mg de naproxène et ses sels offrira une autre option au consommateur qui souhaite traiter la douleur et la fièvre à court terme. La principale différence entre le naproxène et ses sels et les autres analgésiques en vente libre actuellement offerts sur le marché a trait à sa demi-vie. Le naproxène a une durée d'action beaucoup plus longue (12 à 15 heures) que celle des autres analgésiques en vente libre, par exemple l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et l'acétaminophène. Cette plus longue durée d'action signifie que le médicament ne devrait être pris que toutes les 8 à 12 heures.

Le feuillet d'information destiné au consommateur sur le naproxène et ses sels invite ce dernier à consulter un pharmacien ou un médecin avant de prendre le naproxène s'il prend déjà d'autres médicaments pour la douleur tels que l'ibuprofène ou l'acétaminophène.

8. Des préoccupations ont été exprimées quant aux promesses publicitaires dont pourrait faire l'objet le naproxène.

Réponse :

Seuls les médicaments dont la vente a été autorisée au Canada par Santé Canada peuvent faire l'objet de publicité. Santé Canada est l'autorité réglementaire nationale en matière de publicité concernant les médicaments. Le Ministère met en place des politiques en vue de réglementer efficacement les médicaments sur le marché, élabore des lignes directrices pour l'interprétation des règlements et supervise les activités publicitaires réglementées. Santé Canada établit les normes concernant le matériel publicitaire touchant aux médicaments, lequel matériel ne doit être ni faux, ni trompeur, ni créer de fausses impressions. À cet effet, la publicité concernant des médicaments en vente libre autorisés doit être conforme à l'article 3 et à l'article 9 de la *Loi sur les aliments et drogues*, qui se lisent comme suit, respectivement :

- Paragraphe 3(1) de la *Loi sur les aliments et drogues* : « Il est interdit de faire, auprès du grand public, la publicité d'un aliment, d'une drogue, d'un cosmétique ou d'un instrument à titre de traitement ou de mesure préventive d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal énumérés à l'annexe A ou à titre de moyen de guérison. »
- Paragraphe 9(1) de la *Loi sur les aliments et drogues* : « Il est interdit d'étiqueter, d'emballer, de traiter, de préparer ou de vendre une drogue — ou d'en faire la publicité — d'une manière fausse, trompeuse ou mensongère ou susceptible de créer une fausse

impression quant à sa nature, sa valeur, sa quantité, sa composition, ses avantages ou sa sûreté. »

Santé Canada a émis les *Lignes directrices sur la publicité des produits de santé commercialisés destinée aux consommateurs*. Les lignes directrices, disponibles sur le site Web de Santé Canada, s'appliquent à la publicité pour les médicaments en vente libre, incluant les produits de santé naturels, et sont destinées à fournir des directives concernant l'interprétation de Santé Canada des dispositions pertinentes de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les lignes directrices fournissent des directives concernant l'interprétation du paragraphe 9(1). Les lignes directrices notent dans la section 1.1 que les allégations thérapeutiques doivent être conformes à l'autorisation de mise en marché du produit. Donc, dans le cas des médicaments en vente libre, les allégations faites dans la publicité ne devraient pas excéder la portée des Normes d'étiquetage, des Monographies de la catégorie IV, de l'étiquetage autorisé ou des Monographies de produits.

Il devrait être noté que, depuis qu'une modification au *Règlement sur les aliments et drogues* est entrée en vigueur le 1er juin 2008, la publicité grand public portant sur les médicaments en vente libre et les produits de santé naturels peut inclure des allégations de prévention à l'égard des maladies énumérées à l'annexe A. Toutefois, afin d'inclure des allégations de prévention particulières à l'égard des maladies énumérées à l'annexe A dans la publicité, les fabricants doivent présenter une demande d'autorisation de mise en marché à Santé Canada, et seuls les termes exacts approuvés par Santé Canada doivent être utilisés dans la publicité.

Le matériel publicitaire relatif aux médicaments en vente libre et destiné au consommateur est examiné et pré-autorisé par des organismes indépendants de pré-approbation de la publicité avant sa publication, de manière à aider l'industrie à se conformer aux dispositions réglementaires de la *Loi sur les aliments et drogues,* du *Règlement sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les produits de santé naturels* ainsi qu'aux divers documents d'orientation et codes de la publicité de Santé Canada. Si ce système d'autoréglementation est volontaire, diverses associations de fabricants, comme l'Association canadienne de l'industrie des médicaments en vente libre (ACIMVL) et les Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D) sont favorables à une pré-autorisation par des organismes indépendants de pré-approbation de la publicité. Qui plus est, Santé Canada encourage fortement tous les promoteurs à se conformer à l'examen volontaire de pré-autorisation avant de faire de la publicité auprès des professionnels des soins de santé et des consommateurs.

9. Le groupe consultatif d'experts (GCE) qui a procédé à l'examen sur l'innocuité des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 en juin 2005 a considéré l'ibuprofène comme le seul AINS en vente libre offert sur le marché canadien. Le GCE a laissé entendre que l'ibuprofène en vente libre était utilisé à des doses plus élevées et pour des durées plus longues que celles figurant sur l'étiquetage. Toujours selon le GCE, Santé Canada ne devrait autoriser la vente de l'ibuprofène qu'après consultation avec un pharmacien. Bien que le médicament visé par le présent projet ne soit pas l'ibuprofène, il appartient à la même classe thérapeutique, et la modification proposée lui conférerait un statut similaire. Bien que les conditions relatives à la vente de médicaments soit de compétence provinciale, les commentaires exprimés par le groupe consultatif d'experts concernant la vente sans ordonnance d'ibuprofène et les renseignements figurant dans les monographies des AINS doivent être considérés avec précaution lorsqu'il s'agit de se prononcer sur la vente sans ordonnance du naproxène.

Réponse :

Les conditions relatives à la vente de médicaments sans ordonnance sont de compétence provinciale. Les autorités provinciales de réglementation de la pharmacie décident si les médicaments qui seront vendus sans ordonnance devraient figurer à l'annexe II (derrière le comptoir de la pharmacie et sur demande au pharmacien), à l'annexe III (dans l'aire libre-sélection de la pharmacie) ou s'ils ne devraient figurer sur aucune annexe (dans tous les points de vente de détail). Les décisions provinciales relatives à l'inscription aux annexes des médicaments sont coordonnées à l'échelle nationale par une association de coordination, l'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP). Veuillez par ailleurs consulter la réponse au commentaire n° 5 précité.

La section intitulée « Renseignements destinés aux consommateurs » (Partie III) de la monographie de produit du naproxène invite le consommateur à consulter un médecin ou un pharmacien avant d'utiliser le médicament, s'il présente ou a déjà présenté l'une des maladies ou affections mentionnées, s'il prend l'un des médicaments énoncés dans la liste ou s'il a présenté l'un des effets indésirables mentionnés après avoir pris le naproxène et ses sels.

10. La ligne directrice de Santé Canada intitulée « Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) » précise les renseignements qui devraient être inclus dans la monographie de produit du médicament concernant les personnes pour qui la prise d'AINS est associée à des risques précis ainsi que les contre-indications spécifiques de l'utilisation d'AINS.

Réponse :

Bien que la ligne directrice mentionnée se rapporte à l'utilisation d'AINS sur ordonnance, la monographie de produit pour le naproxène et ses sels en vente libre mentionne des contre-indications spécifiques de l'utilisation d'AINS, de même que des précautions et des mises en garde relativement aux risques spécifiques pour la santé.

11. Une équipe de chercheurs du Québec a noté dans une étude (Rahme, E., Joseph, L., *Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen*. *Arthritis & Rheumatism*, avril 2000, 43(4) : 917-924) que pour chaque dollar dépensé pour l'achat d'anti-inflammatoires destinés au traitement de personnes âgées, 0,66 $ étaient dépensés en soins de santé pour traiter des effets gastro-intestinaux (GI), probablement attribuables aux anti-inflammatoires. L'incidence sur les budgets de soins de santé devrait par conséquent être examinée dans le cadre de cette décision.

Réponse :

Dans l'étude citée, de cohorte et rétrospective, des AINS sur ordonnance avaient été administrés pendant 80,2 jours. L'étude ne précisait pas quels AINS avaient été prescrits ni les doses auxquelles ils l'avaient été.

Les résultats de toutes les études portant sur le naproxène et ses sels en vente libre ayant été examinés par Santé Canada appuyaient l'innocuité GI du naproxène à la dose recommandée en vente libre (220 à 440 mg par jour), et ce, pour une courte durée d'action (jusqu'à cinq jours).

12. Compte tenu de la nouvelle controverse déclenchée ces dernières années au sujet des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en ce qui a trait particulièrement aux problèmes cardiovasculaires, nous devrions être particulièrement prudents avant de déréglementer un nouveau médicament de cette classe. Même si le naproxène est associé à un risque cardiovasculaire moindre comparativement aux autres AINS, il est associé à un risque plus élevé de problèmes gastro-intestinaux que l'ibuprofène. Au Québec, le règlement exige que tous les médicaments retirés de l'annexe F soient inscrits sur l'annexe II provinciale (derrière le comptoir de la pharmacie, sur demande au pharmacien) jusqu'à ce que le comité provincial d'experts se prononce sur son statut.

Réponse :

Comme cela est indiqué dans la réponse au commentaire n° 11, les études appuient l'innocuité gastro-intestinale du naproxène à la dose et

à la durée de traitement recommandées en vente libre. Pour ce qui est des conditions relatives à la vente et à l'inscription aux annexes par les provinces des médicaments en vente libre, veuillez consulter la réponse au commentaire n° 9.

Mise en œuvre, application et normes de service

Cette modification sera mise en œuvre une fois que le grand public en aura été avisé, grâce à une publication dans la Partie II de la *Gazette du Canada*, et que les intervenants, internes comme externes, seront avisés de la présente publication par courriel.

Cette modification ne change rien aux mécanismes d'assurance de la conformité actuellement prévus par la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les aliments et drogues*, dont le contrôle de l'application relève de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.

Personne-ressource

Mentionner le projet n° 1584
Division de la politique
Bureau des politiques, de la science et des programmes internationaux
Direction des produits thérapeutiques
Holland Cross
1600, rue Scott, Tour B, 2e étage
Indice de l'adresse : 3102C5
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
Téléphone : 613-948-4623
Télécopieur : 613-941-6458
Courriel : regaff_affreg@hc-sc.gc.ca

Référence a
L.C. 2005, ch. 42, art. 2

Référence b
L.R., ch. F-27

Référence 1
C.R.C., ch. 870

AVIS :
Le format de la version électronique du présent numéro de la *Gazette du Canada* a été modifié afin d'être compatible avec le langage hypertexte (XHTML 1.0 Strict).

Date de modification : 2009-10-02

Haut de la page

Avis importants

ANNEXE 2

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ALEVE®

Comprimés de naproxène sodique, USP
220 mg

Capsules de gel liquide ALEVE®

Capsules de naproxène sodique
220 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Analgésique et antipyrétique

Bayer Inc.
Produits grand public
77 Belfield Road
Toronto (Ontario) M9W 1G6

Date de révision :
14 janvier 2011
Numéro de contrôle : 131124

© 2011, Bayer Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	**3**
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	12
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
RANGEMENT ET STABILITÉ	14
DIRECTIVES DE MANIEMENT PARTICULIÈRES	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	**15**
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
MICROBIOLOGIE	S/O
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	**33**

ALEVE®
Comprimés de naproxène sodique

Capsules de gel liquide ALEVE®
Capsules de naproxène sodique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	caplets et capsules 220 mg	Une liste complète figure à la rubrique *Présentation, composition et conditionnement* de la présente monographie de produit.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ALEVE® (naproxène sodique) est indiqué pour la réduction de la fièvre et le soulagement de la douleur.

- ALEVE® s'est révélé efficace en clinique pour soulager la douleur arthritique. ALEVE® soulage la douleur et la raideur quotidiennes associées à l'arthrite. ALEVE® soulage la raideur matinale et la douleur arthritique au repos, à la mobilisation passive et à la mise en charge, ainsi que la douleur arthritique survenant le jour ou la nuit.
- ALEVE® contribue à soulager la douleur nocturne associée à l'arthrite.
- ALEVE® soulage la douleur de l'inflammation.
- ALEVE® soulage la douleur ou la raideur des troubles rhumatismaux ou arthritiques.
- ALEVE® soulage la douleur articulaire et corporelle.
- ALEVE® soulage la douleur musculaire.
- ALEVE® soulage la douleur des entorses et claquages musculaires.
- ALEVE® soulage le mal de dos.
- ALEVE® soulage le mal de tête.
- ALEVE® soulage la migraine.
- ALEVE® soulage la dysménorrhée (règles douloureuses).
- ALEVE® soulage la douleur des petites chirurgies.
- ALEVE® soulage le mal de dents.
- ALEVE® soulage la douleur des extractions dentaires.
- ALEVE® soulage les courbatures et douleurs mineures associées au rhume.

CONTRE-INDICATIONS

Le naproxène sodique est contre-indiqué chez les patients ci-dessous.

- Patients qui ont déjà présenté une allergie au naproxène sodique.
- Patients qui présentent une hypersensibilité connue au principe actif, soit le naproxène (y compris le naproxène sodique) ou à un des excipients des caplets. Une liste complète figure à la rubrique *Présentation, composition et conditionnement* de la présente monographie de produit.
- Patients qui ont des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique causés l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (soit syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes qui souffrent des problèmes médicaux ci-dessus risquent de présenter une grave réaction, même s'ils ont déjà pris un AINS sans présenter de réaction indésirable.
- Patients qui présentent un ulcère gastro-duodénal en poussée évolutive ou qui ont des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active.
- Patients qui présentent une maladie intestinale inflammatoire.
- Patients qui présentent une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie évolutive.
- Patients qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une néphropathie qui s'aggrave (chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale moins marquée, comme la prise d'AINS peut produire une dégradation de la fonction rénale, une surveillance s'impose).
- Femmes qui sont au troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de la parturition.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités
Patients qui prennent un autre analgésique ou anti-inflammatoire (dont le naproxène ou le naproxène sodique), un stéroïde, un diurétique ou un médicament qui influe sur l'hémostase.

Appareil cardiovasculaire
Patients qui présentent une insuffisance cardiaque grave et qui ont des antécédents d'hypertension.

Appareil digestif
Patients qui ont des antécédents médicaux de maladie gastro-intestinale, dont d'ulcère gastro-duodénal. Le naproxène sodique n'est pas indiqué contre la douleur d'origine gastro-intestinale.

ıng

Patients qui présentent des troubles de la coagulation. De nombreuses études ont montré que la prise concomitante d'un AINS et d'un anticoagulant augmente le risque d'hémorragie. La prise concomitante d'ALEVE® et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (INR). Même si on surveille l'INR, il y a quand même un risque d'hémorragie.

Système nerveux

Chez certains patients, la prise d'un AINS comme ALEVE® peut causer somnolence, étourdissements, vision trouble, vertiges, acouphène, baisse de l'acuité auditive, insomnie ou dépression. En cas de telles réactions, le patient doit faire preuve de prudence pour les tâches qui exigent de la vigilance, comme prendre le volant ou utiliser une machine.

Appareil respiratoire

Patients qui ont des antécédents médicaux d'asthme, de rhinite ou de polypes nasaux.

Peau

Patients qui ont des antécédents médicaux d'urticaire et d'œdème de Quincke.

Altération de la fertilité

Le naproxène, comme tout médicament qui inhibe les cyclo-oxygénases/la synthèse des prostaglandines, peut altérer la fertilité et n'est pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir ou qui subissent des tests visant à cerner la cause de l'infertilité, l'abandon du traitement par le naproxène doit être envisagé.

Populations particulières

Personnes âgées

Chez les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis, les AINS sont plus susceptibles de causer diverses réactions indésirables. L'incidence de ces réactions indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. Ces patients tolèrent en outre moins bien les ulcères et les hémorragies. La plupart des cas d'accidents gastro-intestinaux mortels ont été signalés chez de tels patients. Les patients âgés sont aussi exposés aux lésions de la partie inférieure de l'œsophage, dont ulcères et hémorragies.

Femmes enceintes

ALEVE® doit être prescrit avec prudence au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse. Comme d'autres médicaments du même type, le naproxène sodique retarde la parturition chez les animaux et porte atteinte à l'appareil cardiovasculaire du fœtus chez l'humain (fermeture du canal artériel). Le naproxène sodique ne doit donc être utilisé qu'en cas de nécessité manifeste et que sur l'avis d'un médecin. Avant de recommander la prise de naproxène sodique au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, le médecin doit peser avec soin les avantages possibles et les risques pour la mère et le fœtus, tout particulièrement au cours du premier trimestre.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets néfastes sur la grossesse et/ou sur le développement embryo-fœtal. Selon les données d'études épidémiologiques, le risque de fausse couche et de malformation cardiaque serait plus élevé chez les femmes qui ont pris un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Chez l'animal, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines produisait une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi que de la létalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, dont cardiovasculaires, a été signalée chez des animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

Femmes qui allaitent
Le naproxène a été retrouvé dans le lait humain. Les femmes qui allaitent ne doivent donc prendre le naproxène sodique qu'en cas de nécessité manifeste et que sur l'avis d'un médecin.

Enfants (< 12 ans)
Les enfants de moins de 12 ans ne doivent prendre ce médicament que sur l'avis d'un médecin. L'innocuité du médicament chez les enfants n'a pas été démontrée.

Personnes qui suivent un régime hyposodé
Un caplet contient 20 mg de sodium, ce qui est considéré comme une faible quantité de sodium. Chez les personnes qui suivent un régime hyposodé, la consommation quotidienne de sodium ne doit pas dépasser 2 g selon diverses lignes directrices de Santé Canada et 1,2 g (50 mmol) selon le *Sodium Collaborative Research Group*.

Surveillance et épreuves de laboratoire
Le naproxène sodique cause une augmentation modeste, passagère et liée à la dose du temps de saignement, mais souvent, le temps de saignement ne dépasse pas la limite supérieure de l'intervalle de référence. Le naproxène sodique peut en théorie entraver le dosage urinaire des stéroïdes 17-cétogènes et de l'acide 5-hydroxy-indoleacétique (5-HIAA).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques
Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Le profil d'innocuité d'ALEVE® a été déterminé par une méta-analyse des essais cliniques menés pendant le programme de développement clinique d'ALEVE®. Cette méta-analyse a porté sur un total de 46 essais à double insu, contrôlés par placebo et avec répartition aléatoire portant sur la prise d'une seule dose d'ALEVE® (données réunies sur les doses de 220 mg ou de 440 mg)

ı de doses multiples d'ALEVE® (440 mg/jour et 880 mg/jour) ou sur la prise d'ALEVE® au besoin (jusqu'à 880 mg/jour). Au total, 4623 sujets ont été traités par ALEVE® et 2659 sujets ont reçu un placebo. Cinquante-deux pour cent des sujets ont participé aux essais sur la prise d'une seule dose, 20 % ont participé aux essais sur la prise de doses multiples (ayant tous duré 7 jours) et 28 % ont participé aux essais sur la prise d'ALEVE® au besoin. La majorité des sujets étaient Blancs et il y avait légèrement plus de femmes que d'hommes. La moyenne d'âge des sujets était d'entre 20 et 39 ans, sauf pour les 422 sujets des essais sur l'arthrite, chez qui elle était d'un peu plus de 60 ans. Il n'y a pas eu de différence entre ALEVE® et le placebo pour ce qui est de l'incidence de tous les effets indésirables au cours des essais sur la prise d'une dose unique ou de doses multiples d'ALEVE® et sur la prise d'ALEVE® au besoin. Les effets indésirables modérés ou graves avaient tendance à être moins fréquents chez les sujets prenant des doses multiples d'ALEVE® que chez ceux prenant un placebo, probablement en raison du traitement concomitant des maux de tête survenant naturellement. Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets selon la méta-analyse. Une évaluation poussée des effets indésirables gastro-intestinaux n'a pas fait ressortir de différence entre ALEVE® et le placebo. Il n'y a pas eu d'effet indésirable gastro-intestinal grave (hémorragie ou perforation) ni de cas d'anaphylaxie.

Tableau 1 – Effets indésirables d'ALEVE® (faible dose, traitement de courte durée) survenus chez plus de 1 % des sujets des essais cliniques

	ALEVE® n = 4623 (%)	**Placebo n = 2659 (%)**
Appareil digestif		
Dyspepsie	1,9 %	1,8 %
Nausées	4,4 %	4,8 %
Vomissements	1,8 %	2,4 %
Système nerveux		
Étourdissements	2,0 %	2,1 %
Maux de tête	4,9 %	6,8 %
Somnolence	2,4 %	1,5 %

Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques (< 1 % des sujets)

Appareil digestif
Constipation
Diarrhée

Autres
Réactions allergiques
Œdème
Rash/prurit

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Tableau 2 – Réactions indésirables au naproxène sodique en vente libre et/ou seulement au naproxène/naproxène sodique prescrit par un médecin (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée) signalées depuis la commercialisation

Système immunitaire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes
Sang	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Troubles hématopoïétiques (leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique, éosinophilie, anémie hémolytique)
Psychiatrie	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Troubles psychiatriques
Système nerveux	Courantes ≥ 1 % à < 10 %	Étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère
	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Endormissement, insomnie, somnolence
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Méningite à liquide clair, dysfonctionnement cognitif, convulsions
Œil	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Trouble de la vue, opacité cornéenne, papillite, névrite optique rétrobulbaire, œdème papillaire
Oreille et labyrinthe	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Vertiges
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Surdité partielle, acouphène
Cœur	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, œdème pulmonaire
Système vasculaire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Vasculite
Appareil respiratoire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Dyspnée, asthme, pneumopathie à éosinophiles
Appareil digestif	Courantes ≥ 1 % à < 10 %	Dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac, douleur abdominale
	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Diarrhée, constipation, vomissements
	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Ulcères gastro-duodénaux avec ou sans hémorragie ou perforation, hémorragie digestive, hématémèse, méléna
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Pancréatite, colite, ulcérations aphteuses, stomatite, œsophagite, ulcérations intestinales

Sphère hépatobiliaire	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Hépatite, ictère
Peau et tissu sous-cutané	Peu courantes ≥ 0,1 % à < 1 %	Exanthème (rash), prurit, urticaire
	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Œdème de Quincke
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Alopécie (en général réversible), photosensibilité, porphyrie, érythème exsudatif polymorphe, nécrolyse épidermique, érythème noueux, éruption médicamenteuse fixe, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilisation, dont porphyrie cutanée tardive («pseudoporphyrie») ou épidermolyse bulleuse
Rein et appareil urinaire	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Altération de la fonction rénale
	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Néphrite interstitielle, nécrose médullaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, néphropathie
Grossesse	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Déclenchement du travail
Troubles congénitaux	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Fermeture du canal artériel, cas isolé de fente orofaciale
Appareil reproducteur	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Stérilité féminine
Troubles généraux	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Œdème périphérique, surtout en présence d'hypertension ou d'insuffisance rénale, pyrexie
Investigations	Très rares < 0,01 % et cas isolés	Augmentation de la créatininémie, anomalies des tests hépatiques

Les réactions indésirables allergiques graves au médicament sont très rares et sont plus susceptibles de survenir chez les sujets qui ont déjà présenté des réactions allergiques. La prise à court terme de naproxène sodique peut dans de rares cas causer un ulcère, une hémorragie ou une perforation des voies digestives.

Les réactions indésirables au naproxène sodique observées au cours de la prise à court terme sont normalement légères et disparaissent après l'arrêt de la prise du médicament. Les réactions indésirables les plus courantes au naproxène sodique en vente libre et/ou au naproxène/naproxène sodique prescrit par un médecin (plus fortes doses et/ou traitement de plus longue durée) sont étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère, dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac et douleur abdominale. Dans de rares cas, un endormissement, une insomnie et des éruptions cutanées surviennent. L'œdème périphérique est rare. Les autres réactions indésirables au médicament sont très rares et/ou ne sont que des cas isolés. Les réactions indésirables sont associées à tous les AINS; aucune réaction indésirable n'est associée qu'au naproxène.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Pendant la prise à court terme de naproxène sodique, il pourrait y avoir des interactions cliniquement significatives avec les médicaments ci-dessous.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec les médicaments du tableau 3 proviennent d'exposés de cas ou ont été observées au cours d'études sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Effet	Commentaire
Cyclosporine	Les concentrations de cyclosporine peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer une néphrotoxicité.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Lithium	Chez certains patients, les concentrations de lithium peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer des nausées, une polydipsie, une polyurie, des tremblements et une confusion.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Méthotrexate	Si la dose hebdomadaire de méthotrexate dépasse 15 mg, les concentrations de méthotrexate peuvent augmenter, ce qui pourrait provoquer une dyscrasie, une néphrotoxicité et des ulcérations muqueuses.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
AINS	Le risque d'hémorragie digestive augmente.	Les AINS doivent être évités. Toutefois, on peut réduire les effets au minimum en utilisant la plus faible dose efficace pendant le moins longtemps possible.
Faible dose d'AAS (81 à 325 mg par jour pour la protection cardiovasculaire, p. ex. ASPIRIN[X] à 81 mg)	Le risque d'hémorragie digestive pourrait augmenter.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Anticoagulants	Le risque d'hémorragie digestive augmente.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Glucocorticoïdes	Le risque d'hémorragie digestive augmente.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose.
Diurétiques et antihypertenseurs, dont inhibiteurs de l'ECA et β-bloquants	L'efficacité diurétique et antihypertensive peut être réduite, surtout en présence d'une néphropathie préexistante.	Une surveillance convenable de ces patients s'impose. La prise concomitante d'un diurétique peut accroître le risque d'insuffisance cardiaque.

Au cours d'une récente (2005) étude cas-témoin américaine, la prise à court terme de naproxène ou d'ibuprofène en vente libre marqué n'a pas été associée à un risque de troubles gastro-intestinaux et, à la dose étudiée, il n'y a pas eu d'interactions décelables avec l'AAS. Il n'y a en outre pas eu de différence entre le naproxène en vente libre et l'ibuprofène en vente libre. Une augmentation du risque pourrait être attribuée à la prise concomitante d'AAS et de fortes doses d'AINS, mais le nombre de cas était faible.

Selon une autre récente (2006) étude rétrospective américaine effectuée à partir d'une base de données, le rapport des cotes pour les complications gastro-intestinales était de 2,07 (1,23 à 3,49) chez les sujets qui avaient pris une faible dose d'AAS et du naproxène en vente libre, par rapport à 3,36 (2,36 à 4,80) chez les sujets qui avaient pris une faible dose d'AAS et de l'ibuprofène en vente libre; le rapport correspondant était de 1,54 (1,04 à 2,28) pour la monothérapie par le naproxène, ce qui n'est pas significativement différent du rapport pour le traitement

association, et de 1,38 (1,07 à 1,78) pour la monothérapie par l'ibuprofène, soit significativement moins que pour le traitement concomitant par l'ibuprofène et une faible dose d'AAS.

En raison de la nature de l'étude, il était impossible de connaître la durée de la prise de naproxène et d'ibuprofène. Les résultats sont conformes à ceux d'études antérieures, selon lesquelles il y avait une augmentation du risque de troubles gastro-intestinaux chez les patients qui prenaient un AINS en vente libre pendant longtemps ou de prescription ainsi qu'une faible dose d'AAS.

À court terme, la prise concomitante de naproxène en vente libre marqué et d'une faible dose d'AAS n'a pas été associée à un risque décelable de troubles gastro-intestinaux; à plus long terme (surtout > 10 jours), la prise concomitante d'un AINS en vente libre et d'AAS peut accroître légèrement le risque relatif, mais très peu le risque absolu.

Pendant la prise à court terme de naproxène sodique, il ne semble pas y avoir d'interactions cliniquement significatives avec les antiacides, les antidiabétiques, les hydantoïnes, le probénécide et la zidovudine.

Interactions médicament-aliment
L'absorption peut être légèrement plus lente quand le médicament est pris avec un repas.

Interactions médicament-herbe médicinale
On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des herbes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire
Le naproxène sodique cause une augmentation modeste, passagère et liée à la dose du temps de saignement, mais souvent, le temps de saignement ne dépasse pas la limite supérieure de l'intervalle de référence. Le naproxène sodique peut en théorie entraver le dosage urinaire des stéroïdes 17-cétogènes et de l'acide 5-hydroxy-indoleacétique (5-HIAA).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Pour l'automédication, ALEVE® ne doit pas être pris pendant plus de cinq jours contre la douleur et de trois jours contre la fièvre. Si la douleur ou la fièvre persiste, le patient doit consulter un médecin.
- Le comprimé doit être pris avec un grand verre d'eau, à jeun ou non. La prise concomitante d'un antiacide est permise. L'absorption peut être légèrement plus lente si le comprimé est pris avec un repas.
- Si ses symptômes changent, le patient doit consulter un médecin.
- Le patient doit respecter la posologie recommandée, sauf indication contraire d'un médecin.
- ALEVE® est aussi inoffensif pour l'estomac que Tylenol Extra Fort à 500 mg et Advil à 200 mg si le patient ne dépasse pas la dose quotidienne maximale et la durée du traitement recommandée.
- ALEVE® est un médicament en vente libre qui soulage la douleur pendant jusqu'à 12 heures après la prise d'un comprimé.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Personnes de 12 à 65 ans : 1 caplet/capsule/comprimé toutes les 8 à 12 heures. Chez les personnes de plus de 65 ans, 1 caplet/capsule toutes les 12 heures. Il ne faut pas prendre plus de 2 caplets/capsules par période de 24 heures. Le médicament doit être pris avec un grand verre d'eau.

Enfants de moins de 12 ans : ALEVE® ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans, car son innocuité chez les enfants n'a pas été démontrée.

SURDOSAGE

La prise d'une dose excessive peut causer endormissement, brûlures d'estomac, indigestion, nausées et vomissements. Quelques patients ont présenté des convulsions, mais on ne sait pas trop si elles étaient liées au naproxène. Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été décrits. On ignore quelle dose du médicament menacerait le pronostic vital.

En cas d'ingestion d'une grande quantité de naproxène sodique, on peut vidanger l'estomac et prendre les mesures d'appoint habituelles, comme administrer du charbon activé. L'hémodialyse ne réduit pas la concentration plasmatique de naproxène parce que le médicament est fortement lié aux protéines. Il n'y a pas d'antidote spécifique.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le naproxène, comme tous les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), a un effet analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. ALEVE® exerce son effet tant au foyer douloureux que sur le système nerveux central. Le principal mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras naturels

ii sont largement distribués dans les tissus et interviennent dans la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines en inhibant les cyclo-oxygénases. L'effet anti-inflammatoire et analgésique de ces médicaments est fondé sur la notion selon laquelle les prostaglandines sensibilisent les tissus aux médiateurs de la douleur et de l'inflammation et on suppose que leur effet antipyrétique vient de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines produite dans l'hypothalamus par des infections comme le rhume.

Pharmacodynamique

La prise d'une faible dose, soit 660 mg de naproxène sodique ou moins par jour, produit surtout un effet analgésique et antipyrétique, et il faut en général une plus forte dose pour que l'effet anti-inflammatoire soit maximal. Des concentrations plasmatiques de naproxène qui sont significatives et soulagent la douleur peuvent être atteintes en 20 minutes après la prise.

Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du naproxène sodique chez des sujets en bonne santé

Dose unique	Cmax (µg/mL)	t½ (heures)	ASC0-∞ (µg/mL.h)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
220 mg	35	18	546	0,4	10,0
440 mg	66	18	1021	0,4	10,6
2 x 220 mg	53	18,6	852	0,5	14,1

Absorption : Le naproxène sodique est rapidement dissout dans le suc gastrique en sodium et en fines particules de naproxène. La résorption gastro-intestinale du naproxène est rapide et totale. Une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 53 à 66 g/mL est atteinte d'environ une heure à une heure et demie après la prise de 440 mg de naproxène sodique. Les aliments ralentissent légèrement mais ne réduisent pas l'absorption du naproxène des caplets ALEVE® et ralentissent l'absorption du naproxène des capsules de gel liquide ALEVE®. La cinétique est linéaire jusqu'à concurrence de 550 mg de naproxène sodique pris deux fois par jour. Des concentrations plasmatiques de naproxène circulant libre, le composant actif, d'environ 10 ng/mL produisent un effet analgésique et correspondent à une concentration plasmatique totale de naproxène de 15 µg/mL.

Distribution : Le volume de distribution du naproxène est faible, soit d'environ 0,1 L/kg. L'état d'équilibre des concentrations est atteint en deux jours et on n'a pas observé d'accumulation significative. Plus de 99 % du naproxène circulant est lié à l'albumine.

Métabolisme : Le naproxène est soit métabolisé (cytochrome P_{450}) en 6-0-desméthylnaproxène (6-DMN) et transformé en glycuroconjugués, soit non métabolisé. Le naproxène n'induit pas les enzymes du métabolisme.

Élimination : Le naproxène et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins (> 95 %). La demi-vie d'élimination du naproxène est d'environ 14 heures. Il y a une étroite corrélation entre la vitesse d'élimination et la vitesse de la baisse de la concentration plasmatique du médicament.

Populations et affections particulières

Personnes âgées : Rien ne donne à penser que le métabolisme et l'élimination soient différents chez les personnes âgées.

Sexe : Rien ne donne à penser qu'il y ait des différences entre les sexes quant au métabolisme et à l'élimination.

Insuffisance hépatique : En cas d'insuffisance hépatique grave, la concentration d'albumine circulante est réduite, ce qui augmente la fraction libre de naproxène.

Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale grave réduit la liaison aux protéines, ce qui augmente la fraction libre de naproxène. Quand la filtration glomérulaire est très réduite, le taux d'élimination urinaire peut être réduit. Le naproxène, contrairement à son métabolite inactif, le 6-DMN, n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Caplets : Ranger à température ambiante (15 à 30 °C).

Capsules de gel liquide : Ranger entre 20 et 25 °C.

DIRECTIVES DE MANIEMENT PARTICULIÈRES

Il n'y a pas de directives particulières.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Un caplet ALEVE® contient 220 mg de naproxène sodique, dont 20 mg de sodium. Les excipients sont les suivants : bleu FD&C n° 2, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium et talc.

- Plaquettes alvéolées en chlorure de polyvinyle (PVC) transparent avec endos en papier d'aluminium. Une boîte contient 10 (1 plaquette alvéolée de 10 caplets), 20 (2 plaquettes alvéolées de 10 caplets) ou 30 caplets (3 plaquettes alvéolées de 10 caplets).
- Flacons en polyéthylène haute densité opaque contenant 24, 50, 100, 200 ou 250 caplets. Un flacon par boîte.
- Échantillons destinés aux professionnels : un sachet en aluminium contenant 1 caplet de naproxène sodique à 220 mg.

Une capsule de gel liquide ALEVE® contient 220 mg de naproxène sodique, dont 20 mg de sodium. Les excipients sont les suivants: acide lactique, bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, eau, gélatine, glycérine, hypromellose, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, sorbitan et sorbitol.

- Flacons en polyéthylène haute densité opaque contenant 20, 40, 80 ou 160 capsules. Un flacon par boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

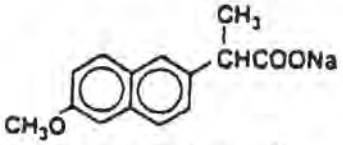
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : naproxène sodique

Nom chimique : Acide 6-méthoxy-méthyl-2-naphtalèneacétique (sel de sodium), (-)

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{13}NaO_3$, 252,24

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le naproxène sodique est un solide cristallin blanc ou blanc crème franchement soluble dans l'eau et dont le point de fusion est d'environ 255 °C avec décomposition.

ESSAIS CLINIQUES

Les comptes rendus de quatre essais sur l'efficacité d'ALEVE® ont été publiés, soit trois essais sur l'extraction dentaire et un essai sur le traitement à court terme de l'arthrose du genou.

Tableau 5 : Résumé des données démographiques sur les patients des essais cliniques

Essai	Plan et indication	Durée	Dose (mg) ALEVE® et substances de comparaison	Sujets	Âge moyen (ÉT)	Sexe H/F
Kiersch, 1993	Double insu, répartition aléatoire, contrôle par placebo, dose unique Extraction d'une ou deux molaires	12 heures	ALEVE®, 220 mg Advil, 200 mg Placebo	203 sujets en bonne santé	25 (7)	90/113
Fricke, 1993	Double insu, répartition aléatoire, contrôle par placebo, dose unique Extraction de trois ou quatre molaires	12 heures	ALEVE®, 440 mg Advil, 400 mg Placebo	201 sujets en bonne santé	24 (7)	77/124
Kiersch, 1994	Double insu, répartition aléatoire, contrôle par placebo, dose unique Extraction de trois ou quatre molaires	12 heures	ALEVE®, 440 mg Tylenol Extra Fort, 1000 mg Placebo	226 sujets en bonne santé	24 (5)	102/124
Schiff, 2004	Double insu, répartition aléatoire, contrôle par placebo, doses multiples Douleur et raideur causées par l'arthrose du genou	7 jours	ALEVE®, 440 mg par jour (220 mg matin et soir) Advil, 1200 mg par jour (400 mg tid) placebo	198 patients de 65 ans et plus souffrant d'arthrose du genou	72 (5)	75/123

Données démographiques et plan des essais

Les sujets des essais sur l'extraction dentaire étaient jeunes et en bonne santé et devaient se faire extraire entre une et quatre molaires. Les sujets de l'essai sur l'arthrose du genou (AG) étaient des hommes et femmes de toute race ayant un bon état général de santé et dont la moyenne d'âge était de 72 ans. Le diagnostic était confirmé par les critères radiographiques standard applicables aux stades I à III de l'AG. Tous les patients présentaient des poussées épisodiques d'AG et une douleur au moins modérée.

Résultats des essais

Tableau 6 : Aperçu des résultats des essais cliniques publiés

Étude	Critères d'évaluation	Valeurs et signification statistique pour ALEVE® (A), le médicament de comparaison (MC) et le placebo (P)					
		ALEVE®	MC	Placebo	A p/r MC	A p/r P	MC p/r P
Kiersch, 1993	Soulagement de la douleur pendant jusqu'à 12 heures (TOTPAR[1])	21,3	17,8	6,0	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian du soulagement de la douleur	1 h	2 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian entre les prises	9,4 h	8,0 h	2 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Nouvelle prise du médicament	51 %	63 %	90 %	NS	< 0,001	< 0,001
Fricke, 1993	Soulagement de la douleur pendant jusqu'à 12 heures (TOTPAR[1])	19,6	15,8	3,5	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian du soulagement de la douleur	0,7 h	0,7 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian entre les prises	7 h	6 h	1,1 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Nouvelle prise du médicament	64 %	78 %	95 %	(= 0,056)	< 0,001	< 0,001
Kiersch, 1994	Soulagement de la douleur pendant jusqu'à 12 heures (TOTPAR[1])	19,1	8,3	5,7	< 0,001	< 0,001	NS
	Délai médian du soulagement de la douleur	2 h	2 h	> 12 h	NS	< 0,001	< 0,001
	Délai médian entre les prises	9,9 h	3,1 h	2,0 h	< 0,001	< 0,001	NS
	Nouvelle prise du médicament	56 %	90 %	90 %	< 0,001	< 0,001	NS
Schiff, 2004	Atténuation des symptômes le 7e jour :						
	• Douleur au repos	0,8	0,8	0,5	NS	< 0,05	NS
	• Douleur à la mobilisation passive	0,9	0,9	0,6	NS	< 0,05	NS
	• Douleur à la mise en charge	1,2	1,0	0,7	NS	(= 0,064)	NS
	• Raideur après le repos	0,9	0,9	0,4	NS	< 0,05	NS
	• Douleur le jour	1,0	1,0	0,4	NS	< 0,01	< 0,01
	• Douleur la nuit	1,0	0,8	0,5	NS	< 0,05	NS
	• Temps de marche pour 50 pieds	2,3 s	1,9 s	1,0 s	NS	< 0,05	NS

s = seconde(s)
h = heure(s)

[1] Le score du soulagement total de la douleur TOTPAR est un score intégré (sommaire) obtenu en mesurant le soulagement de la douleur toutes les heures et en résumant les résultats pour une période de 12 heures. Le score obtenu est de 0 (pas de soulagement de la douleur), 1 (léger soulagement), 2 (un certain soulagement), 3 (grand soulagement) et 4 (soulagement total).

e modèle de douleur dentaire, soit le modèle d'extraction dentaire, est reconnu comme le modèle de choix pour déterminer l'efficacité analgésique, et les résultats peuvent être appliqués à d'autres états douloureux pertinents pour les médicaments en vente libre. Les essais démontrent qu'ALEVE® soulage rapidement et efficacement la douleur.

Le traitement à court terme par ALEVE® soulage nettement la douleur ou la raideur des troubles rhumatismaux ou des troubles arthritiques bénins. Les essais cliniques ont démontré qu'ALEVE® soulage la douleur arthritique. La comparaison entre ALEVE® et un placebo et entre Advil® et un placebo a révélé qu'ALEVE® était supérieur pour ce qui est du soulagement de la douleur survenant la nuit et de la raideur après le repos.

Contre la dysménorrhée, ALEVE® a été significativement supérieur à un placebo pour ce qui est du soulagement total de la douleur après 12 heures.

Les données sur l'innocuité d'ALEVE® ont été obtenues au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. ALEVE® est aussi inoffensif pour l'estomac que Tylenol Extra Fort à 500 mg et Advil à 200 mg si le patient ne dépasse pas la dose quotidienne maximale et la durée du traitement recommandée. Au cours des essais cliniques, son profil d'innocuité a été comparable à celui d'Advil, de Tylenol Extra Fort et d'un placebo. Les réactions indésirables les plus courantes ont été les dérangements gastro-intestinaux et les étourdissements, qui sont survenus chez un faible pourcentage des sujets et pas plus souvent avec les traitements actifs qu'avec le placebo. Les réactions indésirables graves, comme les hémorragies digestives ou le choc anaphylactique, ont été très rares (< 0,01 %) et leur fréquence a été la même avec ALEVE®, Advil et Tylenol Extra Fort.

ALEVE® est dans l'ensemble un analgésique efficace qui convient à l'automédication de troubles courants. ALEVE® soulage la douleur et la raideur quotidiennes associées à l'arthrite. ALEVE® soulage la raideur matinale et la douleur arthritique au repos, à la mobilisation passive et à la mise en charge, ainsi que la douleur arthritique survenant le jour ou la nuit.

Étude clé de biodisponibilité relative

Une étude de biodisponibilité relative croisée portant sur une dose unique, soit deux comprimés ALEVE® à 220 mg (naproxène sodique) et deux capsules de gel liquide ALEVE® à 220 mg (naproxène sodique), a été menée à jeun auprès de 26 volontaires en bonne santé des deux sexes. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

Naproxène (2 x 220 mg de naproxène sodique)[a] Selon des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	**Capsules de gel liquide ALEVE® à 220 mg**	**Comprimés ALEVE® à 220 mg[†]**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance (90 %)**
ASC_T [†] (ng.hr/mL)	789 789,9 800 415,7 (16,7)	778 610,6 795 708,5 (21,4)	101,4	97,9 à 105,1
ASC_I (ng.hr/mL)	838 635,9 851 570,5 (18,0)	835 610,5 854 934,0 (22,1)	100,4	97,9 à 103,0
C_{max} (ng/mL)	52 342,3 53 378,26 (19,5)	57 339,3 57 818,3 (12,6)	91,3	86,3 à 96,5
t_{max} [€] (h)	1,62, (72,8)	1,10 (55,0)		
$t_{½}$ [€] (h)	18,60 (14,0)	18,55 (17,9)		

[*] Capsules de gel liquide ALEVE® (naproxène sodique) à 220 mg (capsules de gélatine molles remplies de liquide)
[†] Comprimés ALEVE® (naproxène sodique) à 220 mg
[€] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV [%]) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la rubrique *Action et Pharmacologie clinique*, ci-dessus

TOXICOLOGIE

La DL_{50} par voie orale du médicament est de 543 mg/kg chez le rat, de 1234 mg/kg chez la souris, de 4110 mg/kg chez le hamster et de plus de 1000 mg/kg chez le chien. On n'a pas décelé de propriétés cancérigènes ou embryotoxiques et, depuis le lancement du naproxène au début des années 1970, aucune expérience ni information n'a donné à penser que le médicament puisse avoir de telles propriétés.

Études de toxicité subaiguë et chronique par voie orale

Au cours d'études de toxicité subaiguë et chronique par voie orale sur l'administration de naproxène à des animaux de diverses espèces, le principal effet pathologique a été l'irritation et l'ulcération gastro-intestinale. Les lésions ont surtout été observées dans l'intestin grêle, allant de l'hyperémie à la perforation et à la péritonite. Des résultats semblables ont été obtenus avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que l'ibuprofène, la phénylbutazone, l'AAS, l'indométacine et l'acide méfénamique.

Une néphropathie a parfois été observée au cours des études sur la toxicité aiguë et subaiguë chez des rats, souris et lapins qui avaient reçu de fortes doses de naproxène, mais pas chez des singes rhésus, des porcs miniatures ni des chiens. Chez les espèces touchées, les changements pathologiques sont survenus dans le cortex et la papille. Chez certains rats examinés 14 jours après avoir reçu par voie orale une dose unique de naproxène de 230 mg/kg ou plus, il y avait des signes de zones nécrosées dans le tissu cortical et papillaire. Une dilatation (ectasie) des tubules est survenue chez des lapins qui avaient reçu par voie orale 200 mg/kg/jour ou plus de naproxène pendant 14 jours. Un examen du tissu rénal non fixé de ces lapins a mis en évidence des motifs de diffraction semblables à ceux du naproxène cristallin, ce qui donne à penser que l'ectasie observée était une réponse physique au dépôt dans les tubules du naproxène éliminé.

Chez des souris ayant reçu par voie orale des doses de 120 mg/kg/jour ou plus de naproxène pendant 6 mois, il y a eu une sclérose corticale et une nécrose de l'extrémité des papilles dont l'incidence a été faible mais non liée à la dose. L'administration à long terme de fortes doses de naproxène à des souris ne semble pas être associée à une exacerbation de la néphropathie spontanée.

Des singes rhésus ont reçu pendant 6 mois une dose quotidienne de 7, 20 ou 60 mg/kg de naproxène. Cette étude n'a pas mis en évidence de troubles liés au médicament. Au cours d'une étude d'un an sur l'administration à des singes rhésus d'une dose quotidienne de 100, 140 ou 180 mg/kg, on a observé des lésions rénales conformes à celles décrites pour la néphropathie analgésique. La gravité des lésions a en général été liée à la dose.

Des réponses rénales semblables ont été signalées chez des animaux de laboratoire traités par divers anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La susceptibilité aux lésions gastro-intestinales causées par l'administration de naproxène a beaucoup varié dans les diverses espèces étudiées. Par exemple, la dose de 30 mg/kg/jour a été bien tolérée par des rats pendant 90 jours, mais la même dose a été ulcérigène quand elle était administrée pendant 6 mois. Chez des singes rhésus et des porcs miniatures, l'administration de 45 mg/kg/jour de naproxène pendant 30 jours n'a pas causé de troubles importants. Chez des porcs miniatures ayant reçu cette dose pendant un an, il n'y a pas eu de signes manifestes d'effets indésirables. Chez des singes rhésus, des doses de jusqu'à 120 mg/kg/jour (60 mg/kg bid) administrées pendant 6 mois n'ont pas produit de signes cliniques ni histopathologiques d'irritation gastro-intestinale, bien qu'on ait plus souvent retrouvé du sang occulte dans les fèces de ces animaux que dans celles des animaux témoins. L'administration quotidienne de naproxène à des singes rhésus pendant un an a été associée à une légère irritation gastrique chez quelques animaux recevant 100, 140 ou 180 mg/kg. Les lapins tolèrent des doses multiples maximales administrées par voie orale de 80 à 100 mg/kg/jour. Des souris ont survécu à l'administration par voie orale de doses quotidiennes de 240 mg/kg/jour pendant 6 mois. Toutefois, chez les chiens, la dose de 5,0 mg/kg/jour est très près de la dose maximale tolérée. Cette susceptibilité particulière des chiens aux effets gastro-intestinaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens a aussi été observée avec l'indométacine et l'ibuprofène.

Chez les chiens, la demi-vie plasmatique du naproxène est beaucoup plus longue que chez les rats, les cobayes, les porcs miniatures, les signes et l'humain. La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène est aussi beaucoup plus longue chez les chiens que chez les rats et l'humain. De

plus, parmi les espèces énumérées, seuls les chiens éliminent des quantités importantes de naproxène dans les fèces (50 %). Chez les rats, les cobayes, les porcs miniatures, les singes et l'humain, de 86 à 90 % du médicament administré est éliminé dans l'urine. La circulation entérohépatique suggérée du naproxène chez les chiens (déterminée par l'élimination fécale) est très probablement un facteur majeur expliquant la susceptibilité des chiens à l'irritation gastro-intestinale par le naproxène.

Au cours des études sur la toxicité subaiguë et chronique, d'autres changements pathologiques ont souvent été observés, lesquels étaient considérés comme découlant nettement des effets du naproxène sur les voies gastro-intestinales. Ces changements étaient les suivants : inflammation et adhésions péritonéales, adénopathie mésentérique, réduction des taux d'hémoglobine et d'hématocrite, leucocytose, signe de stimulation de l'hématopoïèse et augmentation du taux plasmatique de transaminase glutamique oxalo-acétique.

Comme on l'a fait remarquer ci-dessus, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens causent des troubles gastro-intestinaux chez les animaux de laboratoire.

Au cours d'une étude de deux ans chez des rats et d'une étude d'un an chez des singes, des examens ophtalmiques ont été effectués. Il n'y a pas eu de changements oculaires considérés comme liés au médicament, sauf pour des iris pâles chez les rats, lesquels étaient attribuables à une anémie découlant des pertes de sang gastro-intestinales et non à un effet toxique du naproxène sur l'œil.

Les concentrations plasmatiques de naproxène ont été mesurées chez des singes ayant reçu pendant un an 100, 140 ou 180 mg/kg/jour de naproxène. Les concentrations plasmatiques une semaine après le début de l'administration du médicament n'étaient pas significativement différentes de celles 12 mois après le début de l'administration du médicament. Selon ces résultats, il n'y a pas eu de signes de tachyphylaxie ni d'accumulation pendant les 12 mois d'administration du médicament.

Une réduction modérée du poids des glandes sexuelles secondaires des mâles a été observée au cours de certaines études chez des rats et des chiens recevant le naproxène. L'examen histopathologique des glandes touchées a révélé que dans certains cas, il y avait une atrophie et/ou une hypoplasie caractérisées par une réduction de la quantité de matériel sécrétoire. Un éventuel effet œstrogénique du naproxène semble être un facteur causal très peu probable car selon les tests biologiques standard, le médicament n'exerce pas d'effet œstrogénique.

Des doses quotidiennes de naproxène de jusqu'à 30 mg/kg administrées pendant 60 jours avant l'accouplement n'ont pas eu d'effet sur la fertilité ni sur la performance de reproduction de rats mâles. Ces résultats témoignent de l'intégrité physiologique de l'ensemble de l'appareil reproducteur mâle après l'administration de naproxène et pendant tout le cycle de spermatogenèse.

Tératologie

Des études d'embryotoxicité ont révélé qu'il n'y avait pas d'anomalies du squelette ou des viscères ni de changements pathologiques dans les fœtus de rates et de lapines gravides ayant reçu pendant l'organogenèse des doses quotidiennes de jusqu'à 20 mg/kg de naproxène et de

souris ayant reçu pendant l'organogenèse des doses quotidiennes de 30 à 50 mg/kg de naproxène. Au cours de ces études, il n'y a pas eu de différences significatives par rapport aux animaux témoins quant au nombre de fœtus vivants et de résorptions, au poids des fœtus et à la distance ano-génitale. Au cours d'une autre étude chez des souris, l'administration de 60 ou 120 mg/kg de naproxène n'a pas produit de malformations, mais il y a eu une légère réduction du nombre de fœtus vivants chez les animaux des deux groupes ainsi que du poids des fœtus dans le groupe recevant la plus forte dose.

Études sur la reproduction

L'administration quotidienne par voie orale de 15, 30 ou 60 mg/kg de naproxène à des lapines à compter de deux semaines avant l'accouplement et jusqu'au 20e jour de la gestation n'a pas eu d'effet sur la fertilité, la gestation ni le nombre de fœtus vivants.

Au cours d'une étude péri- et postnatale chez des rates, des doses quotidiennes de jusqu'à 20 mg/kg de naproxène administrées à compter de la dernière partie de la gestation et jusqu'au sevrage des petits n'ont pas nui à la viabilité des petits, à l'indice de lactation, à la proportion des sexes ni à la prise de poids des petits. Il y a toutefois eu une légère augmentation de la durée de la gestation aux doses de 10 et 20 mg/kg et, à la dose de 10 mg/kg, une augmentation significative de la mortinatalité.

Le mécanisme de ce phénomène chez les rates n'est pour le moment pas entièrement élucidé. Il se peut que les difficultés de mise bas chez les rates traitées par le naproxène soient le reflet d'une débilité sous-jacente générale des mères produite par une augmentation de la susceptibilité des rates gravides aux ulcères gastro-intestinaux et par la péritonite subséquente. La même observation a été faite avec l'ibuprofène. Les femelles gravides étaient 9 fois plus sensibles aux effets ulcérigènes de l'ibuprofène que les femelles non gravides. De la même façon, chez des rates témoins appariées non gravides qui recevaient le médicament, les lésions gastro-intestinales ont été moins fréquentes et moins étendues que chez des rates gravides ayant reçu le médicament du 15e jour de la gestation à la mise bas.

Des données plus récentes donnent toutefois à penser que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait être liée à la réduction de la contractilité utérine. Ainsi, le début du travail dans un modèle rat peut être retardé par l'administration de naproxène sans augmenter la mortalité maternelle ou fœtale par rapport aux animaux témoins. Comme le naproxène inhibe la synthèse des prostaglandines *in vitro*, on a avancé que ce mécanisme assure la médiation des effets du naproxène sur la contractilité utérine.

Les mortalités maternelles et fœtales observées chez les rates recevant le naproxène étaient donc en apparence liées à une dystocie plutôt qu'à un effet toxique direct du composé. Le naproxène n'est pas le seul composé à avoir cet effet, car des résultats semblables ont été obtenus chez des rates avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens couramment administrés (AAS, indométacine, acide méfénamique et phénylbutazone). Il semble que des résultats semblables aient été obtenus au cours d'études sur l'ibubrofène menées chez des animaux.

Au cours d'une étude sur la fertilité et la reproduction chez des souris, les femelles ont reçu 12, 36 ou 108 mg/kg de naproxène par jour à compter de 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage des petits. À la plus forte dose, il y a eu une augmentation de la mortalité maternelle,

dont témoignaient la baisse de la survie après 21 jours et des indices de lactation. Il n'y pas eu d'autres changements des paramètres examinés. Au cours d'une étude semblable chez des rats, des doses quotidiennes de 2, 10 ou 20 mg/kg ont été administrées à compter de 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage des petits. Autre qu'une réduction de la survie jusqu'au sevrage qui semblait attribuable aux soins médiocres des petits par les mères ayant reçu la plus forte dose, il n'y a pas eu de différences entre le groupe témoin et les groupes traités. Une femelle recevant la dose moyenne et une femelle recevant la plus forte dose sont mortes pendant le travail en raison du retard de la mise bas.

La toxicité du naproxène chez des animaux juvéniles a été comparée à celle chez des animaux adultes. Des études de la DL_{50} sur l'administration par voie orale d'une dose unique à des rats et des souris à peine sevrés menées en même temps que des études chez des animaux adultes ont révélé qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les valeurs obtenues chez les animaux pubères et impubères des deux espèces.

Une autre étude menée chez des souris juvéniles comportait deux parties. Des animaux à peine sevrés ont reçu chaque jour pendant un mois une préparation de naproxène pour enfant. À la fin de la période de traitement, une partie des animaux ont été examinés pour déterminer si des changements pathologiques étaient survenus. On a laissé les autres animaux atteindre la maturité et se reproduire.

La gastro-entéropathie caractéristique des anti-inflammatoires non stéroïdiens a été observée chez certaines des souris recevant la plus forte dose (135 mg/kg). L'administration de naproxène pendant le premier mois après le sevrage n'a pas produit de réduction subséquente de la fertilité ni de la capacité de reproduction des souris.

Pouvoir mutagène

Des tests du pouvoir mutagène du naproxène ont été effectués avec cinq souches de bactéries et une souche de levure, avec et sans activation par microsomes de mammifères. Le naproxène a aussi été évalué au moyen du test du lymphome de la souris. Le naproxène n'a pas eu d'effet mutagène.

Pouvoir cancérigène

Pour évaluer le pouvoir cancérigène du naproxène, le composé a été ajouté à la nourriture de rats pendant jusqu'à 2 ans. Le naproxène n'a pas eu d'effet cancérigène chez les rats.

® ALEVE et Soulagement jusqu'à 12 heures sont des marques déposées de Bayer Consumer Care AG utilisées sous licence. Bayer Inc., Toronto (Ontario) M9W 1G6.
Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur propriétaire respectif.

ÉFÉRENCES

Abrahams C, Levin NW. Analgesic nephropathy. Lancet. 1968 Mar 23;1(7543):645

Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. Toxicol Appl Pharmacol. 1969 Sep;15(2):310-30.

Ahern M, Booth J, Loxton A, McCarthy P, Meffin P, Kevat S. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? J Rheumatol. 1988 Sep;15(9):1356-60.

Aiken JW. Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats: evidence that prostaglandins contribute to expulsion of fetus. Nature. 1972 Nov 3;240(5375):21-5

Ailabouni W, Eknoyan G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. Drugs Aging. 1996 Nov;9(5):341-51.

Anonymous. Analgesic and anti-inflammatory drugs. In Reynolds ed. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 1989; 1:25-6.

Arnold R, Heimpel H. Aplastic anaemia after naproxen? Lancet. 1980 Feb 9;1(8163):321.

Atta MG, Whelton A. Acute renal papillary necrosis induced by ibuprofen. Am J Ther. 1997 Jan;4(1):55-60.

Baldwin AC, Stevenson SW, Dudley GA. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy after eccentric exercise in healthy older individuals. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Aug;56(8):M510-3.

Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. J Clin Pharmacol. 2001 Feb;41(2):127-38.

Bareille MP, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Liver damage and NSAIDs. Therapie 2001; 56:51-55.

Barrera JE, Meyers AD, Hartford EC. Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998 Dec;124(12):1375-6.

Barry M, Howe J, Back D, Breckenridge A, Brettle R, Mitchell R et al. The effects of indomethacin and naproxen on zidovudine pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol. 1993 Jul;36(1):82-5.

Becker-Cohen R, Frishberg Y. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. Eur J Pediatr. 2001 May;160(5):293-5.

Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2006;20(3):7-14

Bosseckert H. NSAR-nebenwirkungen am dünndarm und am kolon. Verdauungskrankheiten. 2000; 18(4):160-165.

Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers Ann Dermatol Venereol. 2000 Feb;127(2):155-8.

Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. Br J Dermatol. 2000 Dec;143(6):1261-5.

Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. Toxicology. 1959 May;1(3):229-39.

Brenna E, Sandvik AK, Kleveland PM, Waldum HL. Tykktarmsskader av ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter. 1995; 115:1225-7.

Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB, Chinitz JL. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med. 1979 Dec 6;301(23):1271-3.

Bridges AJ, Marshall JB, Diaz-Arias AA. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. Am J Med. 1990 Oct;89(4):526-7.

Burns JJ, Yu TF, Dayton PG, Gutman AB, Brodie BB. Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues. Ann N Y Acad Sci. 1960 Mar 30;86:253-91.

Celis H, Thijs L, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drug intake and calcium-channel blocker-based antihypertensive treatment in the Syst-Eur trial. J Hum Hypertens. 2001 Sep;15(9):613-8.

Chan TY. Severe asthma attacks precipitated by NSAIDs. Ann Pharmacother. 1995 Feb;29(2):199.

Chapman P. Naproxen and sudden hearing loss. J Laryngol Otol. 1982 Feb;96(2):163-6.

Chester R, Dukes M, Slater SR, Walpole AL. Delay of parturition in the rat by anti-inflammatory agents which inhibit the biosynthesis of prostaglandins. Nature. 1972 Nov 3;240(5375):37-8.

Chudwin DS, Strub M, Golden HE, Frey C, Richmond GW, Luskin AT. Sensitivity to non-acetylated salicylates in a patient with asthma, nasal polyps, and rheumatoid arthritis. Ann Allergy. 1986 Aug;57(2):133-4.

Clausen E. Histological changes in rabbit kidneys induced by phenacetin and Acetylsalicylic acid. Lancet. 1964 Jul 18;18:123-4.

Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev. 1984 Spring;3(1):1-21.

Creemers MC, Chang A, Franssen MJ, Fiselier TJ, van Riel PL. Pseudoporphyria due to naproxen. A cluster of 3 cases. Scand J Rheumatol. 1995;24(3):185-7.

Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The delay of spontaneous labor by Naproxen in the rat model. Prostaglandins. 1973 Jun;3(6):827-37.

Csapo AI, Csapo EF, Fay E, Henzl MR, Salau G. The role of estradiol 17 in the activation of the uterus during premature labor and the effect of Naproxen, an inhibitor of prostaglandin synthesis. Prostaglandins. 1973 Jun;3(6):839-46.

Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. Arch Intern Med. 2002 Oct 28;162(19):2204-8.

Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. Clin Pharmacokinet. 1997 Apr;32(4):268-93.

Davis A, Day RO, Begg EJ. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. Aust N Z J Med. 1986 Aug;16(4):537-46.

De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. N Engl J Med. 1998 Feb 12;338(7):446-52.

De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Dermatol. 2000 Nov-Dec;17(6):480-3.

DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartziek RD et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. Clin Ther. 1995 Jul-Aug;17(4):587-601.

Drugdex. Cyclosporine. Micromex 2004.

Drugdex. Lithium. Micromex 2004.

Drugdex. Naproxen. Micromex 2004

Du Ville L, Debeuckelaere S, Reynaert H, Devis G. Pancreatitis associated with naproxen. Am J Gastroenterol. 1993 Mar;88(3):464.

Dudley GA, Czerkawski J, Meinrod A, Gillis G, Baldwin A, Scarpone M. Efficacy of naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. Clin J Sport Med. 1997 Jan;7(1):3-10.

Ellis DJ, Brown CA, Kamm BR, Taylor LA, Yang DS, Roe RL. Effects of naproxen on bleeding time and platelet function in normal subjects. Clin Pharmacol Ther. 1980;27:247.

Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol. 2001 Jul-Aug;15(4):371-5.

Evans JM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. QJM. 1995 Aug;88(8):551-7.

Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. Arch Intern Med. 2002 Feb 11;162(3):265-70.

Fraunfelder FT, Samples JR, Fraunfelder FW. Possible optic nerve side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol. 1994; 13;311-6.

Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. Ann Pharmacother. 1992 Feb;26(2):234-7.

Fricke JR et al. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. Curr Ther Res. 1993;54:619-27.

Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. Am J Cardiol. 2002 Mar 21;89(6A):18D-25D.

Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. Arch Intern Med. 1994 Feb 14;154(3):311-6.

Gebhardt M, Wollina U. Kutane Nebenwirkungen nichsteroidaler antiphlogistika (NSAID). Z Rheumatol. 1995; 54:405-412.

Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. Am J Ther. 2004 Mar-Apr;11(2):85-94.

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Editors: Joel Hardman, Lee Limbird, A.G.Goodman Tenth Edition, Chapter 27 "Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout" Authors: L. Jackson Roberts II and Jason D. Morrow Pages: 687-731

Goodwin SD, Glenny RW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. Arch Intern Med. 1992 Jul;152(7):1521-4.

Grattan CEH et al. Naproxen induced erythema nodosum. Br Med J. 1984; 288: 114.

Grennan DM, Jolly J, Holloway LJ, Palmer DG. Vasculitis in a patient receiving naproxen. N Z Med J. 1979 Jan 24;89(628):48-9.

Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol. 2000 Mar 1;151(5):488-96.

Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. Clin Pharmacokinet. 1990 Mar;18(3):210-9.

Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. Clin Perinatol. 1995 Jun;22(2):457-79.

Health Canada Bureau of nutritional Sciences Food Directorate: Analysis of policy recommendations concerning the addition of vitamins and minerals to foods. October 1999.

Health Canada: Chapter 3: nutrition intervention in hepatitis C. Hepatitis C: Nutrition care Canadian guidelines for health care providers.

Health Canada: Problem solver in hypertension management and control. The health heart kit. Helping your patients reduce their risk.

Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Oral Pathol Med. 1995 Jan;24(1):46-8.

Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. Arch Intern Med. 1998 May 25;158(10):1108-12.

Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 2001 Feb 19;110 Suppl 3A:20S-7S.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. Arch Intern Med. 2000 Jul 24;160(14):2093-9.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies.
J Clin Epidemiol. 2002 Feb;55(2):157-63.

Heymann WR, Lerman JS, Luftschein S. Naproxen-induced lichen planus. J Am Acad Dermatol. 1984 Feb;10(2 Pt 1):299-301.

Hitchens, J.T., Goldstein, S., Sambuca, A. & Shemano, I., Pharmacologist 9:242 (1967).

Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. Arch Intern Med. 1991 Jul;151(7):1309-13.

Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihlenen PM, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. Arch Intern Med. 1995 May 22;155(10):1049-54.

Hughes JA, Sudell W. Hemolytic anemia associated with naproxen. Arthritis Rheum. 1983 Aug;26(8):1054.

Hunt PJ, Gibbons SS. Naproxen induced thrombocytopenia: a case report. N Z Med J. 1995 Nov 24;108(1012):483-4.

Ivey KJ, Rooney PJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract.Baillieres Clin Rheumatol. 1989 Aug;3(2):393-409.

Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Goodwin TJ. Naproxen-associated vasculitis. Postgrad Med J. 1992 Sep;68(803):766-7.

Jain A, McMahon FG, Slattery JT, Levy G. Effect of naproxen on the steady-state serum concentration and anticoagulant activity of warfarin. Clin Pharmacol Ther. 1979 Jan;25(1):61-6.

Jamali F, Stevens DR. Naproxen excretion in milk and its uptake by the infant. Drug Intell Clin Pharm. 1983 Dec;17(12):910-1.

Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. Arch Intern Med. 2000 Mar 13;160(5):610-9.

Jiang HK, Chang DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. Clin Rheumatol. 1999;18(4):339-45.

Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. Int J Clin Pharmacol Ther. 1994 Oct;32(10):509-32.

Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. Drugs Aging. 1998 Jan;12(1):17-27.

Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? Drug Saf. 1997 Nov;17(5):277-89.

Julou L, Ducrot R, Fournel J, Ganter P, Populaire P, Durel J, Myon J, Pascal S, Pasquet J. [Toxicologic study of methiazinic acid (16091 R.P)] Arzneimittelforschung. 1969 Aug;19(8):1207-14. French.

Kahn LH, Chen M, Eaton R. Over-the-counter naproxen sodium and esophageal injury. Ann Intern Med. 1997 Jun 15;126(12):1006.

Källén, B. 2003. Maternal Drug Use and Infant Cleft Lip/Palate With Special Reference to Corticoids. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal:* 40,(6): 624–628.

Kiersch TA, Halladay SC, Hormel PC. A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. Clin Ther. 1994 May-Jun;16(3):394-404.

Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. Clin Ther. 1993 Sep-Oct;15(5):845-54.

Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. Fertil Steril. 1987 May;47(5):773-7.

Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nicardipine. Am J Hypertens. 1995 Feb;8(2):146-53.

Kovacevic L, Bernstein J, Valentini RP, Imam A, Gupta N, Mattoo TK. Renal papillary necrosis induced by naproxen. Pediatr Nephrol. 2003 Aug;18(8):826-9.

Kulling PE, Backman EA, Skagius AS, Beckman EA. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. J Toxicol Clin Toxicol. 1995;33(2):173-7.

Levin GM, Grum C, Eisele G. Effect of over-the-counter dosages of naproxen sodium and acetaminophen on plasma lithium concentrations in normal volunteers. J Clin Psychopharmacol. 1998 Jun;18(3):237-40.

Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L et al. Risk of Serious Upper Gastrointestinal Toxicity With Over-the-Counter Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Gastroenterology. 2005 Dec;129(6):1865-1874.

Lewis RV. Severe asthma after naproxen. Lancet. 1987 May 30;1(8544):1270.

Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ. 2003 Aug 16;327(7411):368.

Londino AV Jr, Wolf GL, Calabro JJ, Perrone SJ. Naproxen and pneumonitis. JAMA. 1984 Oct 12;252(14):1853.

Maerker JM, Harm A, Foeldvari I, Hoger PH. Naproxeninduzierte Pseudoporphyrie. Hautarzt. 2001;52:1026-1029.

Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. Drug Saf. 1996 Jul;15(1):64-71.

McKinnon BJ, Lassen LF. Naproxen-associated sudden sensorineural hearing loss. Mil Med. 1998 Nov;163(11):792-3.

McMahon AD, Evans JM, MacDonald TM. Hypersensitivity reactions associated with exposure to naproxen and ibuprofen: a cohort study. J Clin Epidemiol. 2001 Dec;54(12):1271-4.

McNeil P, MacKenzie I, Manoharan A. Naproxen-associated aplastic anaemia. Med J Aust. 1986 Jul 7;145(1):53-5.

Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. Rheumatology (Oxford). 2000 Aug;39(8):880-2.

Methotrexate Drugdex Micromex 2004

Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. Drug Saf. 2002;25(5):345-72.

Mordes JP, Johnson MW, Soter NA. Possible naproxen-associated vasculitis. Arch Intern Med. 1980 Jul;140(7):985.

Nadell J, Bruno J, Varady J, Segre EJ. Effect of naproxen and of aspirin on bleeding time and platelet aggregation. J Clin Pharmacol. 1974 Apr;14(4):176-82.

Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. Ann Ophthalmol. 1989 Dec;21(12):447-50.

Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ. 2001 Feb 3;322(7281):266-70.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions--2. Br Med J (Clin Res Ed). 1986 May 3;292(6529):1190-1.

Nygard N, Starkebaum G. Naproxen and agranulocytosis. JAMA. 1987 Apr 3;257(13):1732.

Ogawa H, Kurashima K, Namura M, Kanaya H, Kawamura Y, Ohka T et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia due to naproxen. Jpn J Med. 1991 Jan-Feb;30(1):32-4.

Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2001;10(3):135-9.

Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an under recognized public health problem. Arch Intern Med. 2000 Mar 27;160(6):777-84.

Pai S, Marinkovich MP. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. Am J Clin Dermatol. 2002;3(6):371-80.

Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. Arch Intern Med. 1996 Nov 25;156(21):2433-9.

Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. Pharmacotherapy. 1999 Jul;19(7):854-9.

Petersen B, Brune K, Burkhard Hinz E. Naproxen sodium, for the treatment of mild to moderate pain: experience in medical and pharmaceutical practice. DAZ. 2002;18:271-275.

Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med. 1991 May 1;114(9):735-40.

Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. J Otolaryngol. 1992 Feb;21(1):60-5.

Pullar T, Capell HA. Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a review. Scott Med J. 1983 Jan;28(1):42-7.

Ragheb M, Powell AL. Lithium interaction with sulindac and naproxen. J Clin Psychopharmacol. 1986 Jun;6(3):150-4.

Ravi S, Keat AC, Keat EC. Colitis caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Postgrad Med J. 1986 Aug;62(730):773-6.

Renschler H, Schaeffer A, Tholan H, Voegtli J. [Genesis of interstitial nephritis.] Schweiz Med Wochenschr. 1956 Sep 1;86(35):978-81.

Roe RL, Ellis DJ, Bruno JJ. Effect of naproxen on platelet function in male and female subjects. Clin Res. 1980;28:322a.

Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med. 1995 Dec 14;333(24):1600-7.

Runkel R, Chaplin M, Boost G, Segre E, Forchielli E. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. J Pharm Sci. 1972 May;61(5):703-8.

Runkel R, Chaplin MD, Sevelius H, Ortega E, Segre E. Pharmacokinetics of naproxen overdoses. Clin Pharmacol Ther. 1976 Sep;20(3):269-77.

Runkel R, Mroszczak E, Chaplin M, Sevelius H, Segre E. Naproxen-probenecid interaction. Clin Pharmacol Ther. 1978 Dec;24(6):706-13.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group.N Engl J Med. 2001 Jan 4;344(1):3-10.

Saker BM, Kincaid-Smith P. Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy. Br Med J. 1969 Jan 18;1(5637):161-2.

Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. J Clin Pharmacol. 1995 Mar;35(3):209-19.

Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Naproxen-induçed leukocytoclastic vasculitis. Clin Rheumatol. 2000;19(3):242-4.

Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. J Rheumatol. 2004 Jul;31(7):1373-83.

Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug Interactions. Drugs. 2002;62(10):1481-502.

Seaton RA, France AJ. Recurrent aseptic meningitis following non- steroidal anti-inflammatory drugs--a reminder. Postgrad Med J. 1999 Dec;75(890):771-2.

Segre EJ. Naproxen sodium (Anaprox): pharmacology, pharmacokinetics and drug interactions. J Reprod Med. 1980 Oct;25(4 Suppl):222-5.

Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield SS. Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. Br J Clin Pharmacol. 1980 Sep;10(3):259-63.

Sheehan NJ. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with naproxen. Br J Rheumatol. 1985 Aug;24(3):302-3.

Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. Arch Intern Med. 1993 Jul 26;153(14):1665-70.

Simon LS, Basch CM, Young DY, Robinson DR. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. Br J Rheumatol. 1992 Mar;31(3):163-8.

Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN, Guleria JS. Fatal interaction between methotrexate and naproxen. Lancet. 1986 Jun 14;1(8494):1390.

Slattery JT, Levy G, Jain A, McMahon FG. Effect of naproxen on the kinetics of elimination and anticoagulant activity of a single dose or warfarin. Clin Pharmacol Ther. 1979 Jan;25(1):51-60.

Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Rheumatol. 1996 May;35(5):458-62.

Spence JD. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the blood-pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine. J Hypertens. 1996 Jan;14(1):145.

Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther. 1990 Apr;47(4):540-6.

Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? Drug Saf. 2002;25(8):545-51.

Strom BL, Schinnar R, Bilker WB, Feldman H, Farrar JT, Carson JL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. Arch Intern Med. 1997 Dec 8-22;157(22):2626-31.

Sylvia LM, Forlenza SW, Brocavich JM. Aseptic meningitis associated with naproxen. Drug Intell Clin Pharm. 1988 May;22(5):399-401.

Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Pieton R. Asthmatic attacks induced in aspirin-sensitive patients by diclofenac and naproxen. Br Med J. 1977 Jul 23;2(6081):231-2.

Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. J Allergy Clin Immunol. 1977 Nov;60(5):276-84.

Szmyd L Jr, Perry HD. Keratopathy associated with the use of naproxen. Am J Ophthalmol. 1985 May 15;99(5):598.

Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. Drugs. 1990 Jul;40(1):91-137.

Tomlinson RV, Ringold HJ. Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy: support for the current theory on mode of action of aspirin-like drugs. Biochem Biophys Res Commun. 1972 Jan 31;46(2):552-9.

Trechot P, Gillet P, Gay G, Hanesse B, Netter P, Castot A, Larrey D. Incidence of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Ann Rheum Dis. 1996 Dec;55(12):936.

Vale JA, Meredith TJ. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical features and management. Med Toxicol. 1986 Jan-Feb;1(1):12-31.

van Puijenbroek EP, Egberts AC, Heerdink ER, Leufkens HG. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Clin Pharmacol. 2000 Dec;56(9-10):733-8.

van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. Ann Pharmacother. 2002 Jan;36(1):24-9.

Veal GJ, Back DJ. Metabolism of Zidovudine. Gen Pharmacol. 1995 Nov;26(7):1469-75.

Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum. 1997 Feb;40(2):201-8.

Weber SS, Bankhurst AD, Mroszczak E, Ding TL. Effect of Mylanta on naproxen bioavailability. Ther Drug Monit. 1981;3(1):75-83.

Weksler BB, Lehany AM. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. DICP. 1991 Nov;25(11):1183-4.

Whiting B, Williams RL, Lorenzi M, Varady JC, Robins DS. Effect of naproxen on glucose metabolism and tolbutamide kinetics and dynamics in maturity onset diabetics. Br J Clin Pharmacol. 1981 Mar;11(3):295-302.

Winder CV, Welford M, Wax J, Kaump DH. Pharmacologic and toxicologic studies of m-(1-methyl-3-propyl-3-pyrrolidinyl)phenol (CI-572), an analgetic and antitussive agent. J Pharmacol Exp Ther. 1966 Oct;154(1):161-75.

Woodard, G., Post, K.F., Cockerell, K.O. & Cronin, M.T.I., Toxic. Appl. Pharmacol. 7:503 (1965).

Wright MS. Drug-induced hemolytic anemias: increasing complications to therapeutic interventions. Clin Lab Sci. 1999 Mar-Apr;12(2):115-8.

ARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ALEVE®
(comprimés de naproxène sodique, USP, 220 mg)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ALEVE® et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur ALEVE®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament
Vous pouvez faire confiance à ALEVE® pour soulager rapidement et efficacement la douleur comme celle de l'arthrite et de l'inflammation. ALEVE® soulage les troubles arthritiques comme la raideur, la douleur arthritique survenant le jour ou la nuit et la raideur causée par les troubles rhumatismaux. ALEVE® soulage aussi la douleur articulaire et corporelle, la douleur musculaire, les entorses et claquages musculaires, le mal de dos, les douleurs légères, le mal de tête, la migraine, les règles douloureuses, la douleur des petites chirurgies, le mal de dents, la douleur des extractions dentaires ainsi que la douleur associée au rhume. Il réduit aussi la fièvre. Les études cliniques montrent que l'effet d'ALEVE® est durable, soit de jusqu'à 12 heures.

Effet du médicament
ALEVE® soulage la douleur et réduit la fièvre. ALEVE® agit tant au foyer de la douleur que dans le système nerveux central. ALEVE® agit rapidement et traite la douleur là où elle commence.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser
Ne prenez pas ALEVE® si :

- vous êtes allergique au naproxène, au naproxène sodique ou à tout ingrédient de la préparation
- vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylés ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- vous avez un ulcère gastro-duodénal en poussée évolutive, des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active
- vous avez une maladie intestinale inflammatoire
- vous avez une maladie du foie (évolutive ou grave)
- vous avez une maladie du rein (grave ou qui s'aggrave)
- vous êtes au troisième trimestre de la grossesse.

Ingrédient médicinal
Naproxène sodique, 220 mg

Ingrédients non médicinaux importants
Laque FD&C n° 2, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium et talc.

Forme posologique
Caplet à 220 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre ALEVE®, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous présentez ou avez déjà présenté :

- un asthme ou une maladie pulmonaire semblable
- des polypes nasaux
- des démangeaisons de la peau et une urticaire
- une maladie gastro-intestinale
- une hypertension
- un trouble de la coagulation sanguine
- une maladie du cœur/une insuffisance cardiaque
- toute autre maladie grave

OU si vous êtes une femme qui :

- essaie de tomber enceinte
- est au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse
- allaite.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

AVANT de prendre ALEVE®, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous prenez un autre médicament, surtout les suivants :

- anticoagulants (médicaments qui réduisent la coagulation sanguine)
- antihypertenseurs pour le cœur (dont inhibiteurs de l'ECA et bêta-bloquants)
- diurétiques
- cyclosporine
- glucocorticoïdes
- lithium
- méthotrexate
- faible dose d'AAS pour le traitement préventif à long terme supervisé par un médecin (p. ex. ASPIRIN® à 81 mg)
- AINS ou autres analgésiques (p. ex. ibuprofène, acétaminophène).

La prise d'ALEVE® avec un repas peut en retarder légèrement l'absorption.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle
Personnes de 12 à 65 ans : 1 caplet toutes les 8 à 12 heures. Personnes de plus de 65 ans : 1 caplet toutes les 12 heures. Ne prenez pas plus de 2 caplets par période de 24 heures. Prenez le médicament avec un grand verre d'eau. Le médicament ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans. Si la fièvre dure plus de 3 jours, si la douleur dure plus de 5 jours ou si vos symptômes changent, consultez un médecin.

Surdosage
En cas de surdosage, appelez sur-le-champ un centre antipoison ou un médecin, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ALEVE® peut parfois avoir des effets secondaires indésirables. Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de brûlures d'estomac, nausées, vomissements, tintement ou bourdonnement d'oreilles, ballonnement, diarrhée ou constipation.

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par ALEVE®, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux urgents SANS TARDER en cas de difficulté respiratoire, d'enflure du visage, d'urticaire, d'éruptions cutanées ou de démangeaisons.

Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de selles noires, de douleur abdominale grave, de tout changement de la vision ou de rétention liquidienne.

En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de tête légère, ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

● **ATTENTION :** Cet emballage renferme assez de médicament pour causer des effets nocifs graves chez les enfants. Gardez-le hors de la portée des enfants.

Conservez entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

- En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Téléphonez sans frais : 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
  - sans frais par télécopieur : 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
- Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet[MC] Canada : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site http://www.bayer.ca.

Le présent dépliant a été rédigé par Bayer Inc.
Dernière révision : 17 juin 2009

® ALEVE et Soulagement jusqu'à 12 heures sont des marques déposées de Bayer Consumer Care AG utilisées sous licence. Bayer Inc., Toronto (Ontario) M9W 1G6.
® Bayer, la croix Bayer et ASPIRIN sont des marques déposées de Bayer AG utilisées sous licence.
www.alevecanada.ca

© 2009, Bayer Inc.

ARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Capsules de gel liquide ALEVE®
(capsules de naproxène sodique, 220 mg)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada des capsules de gel liquide ALEVE® et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur les capsules de gel liquide ALEVE®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament
Vous pouvez faire confiance aux capsules de gel liquide ALEVE® pour soulager rapidement et efficacement la douleur comme celle de l'arthrite et de l'inflammation. Les capsules de gel liquide ALEVE® soulagent les troubles arthritiques comme la raideur, la douleur arthritique survenant le jour ou la nuit et la raideur causée par les troubles rhumatismaux. Les capsules de gel liquide ALEVE® soulagent aussi la douleur articulaire et corporelle, la douleur musculaire, les entorses et claquages musculaires, le mal de dos, les douleurs légères, le mal de tête, la migraine, les règles douloureuses, la douleur des petites chirurgies, le mal de dents, la douleur des extractions dentaires ainsi que la douleur associée au rhume. Elles réduisent aussi la fièvre. Les études cliniques montrent que l'effet des capsules de gel liquide ALEVE® est durable, soit de jusqu'à 12 heures.

Effet du médicament
Les capsules de gel liquide ALEVE® soulagent la douleur et réduisent la fièvre. Les capsules de gel liquide ALEVE® agissent tant au foyer de la douleur que dans le système nerveux central. Les capsules de gel liquide ALEVE® agissent rapidement et traitent la douleur là où elle commence.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser
Ne prenez pas les capsules de gel liquide ALEVE® si :

- vous êtes allergique au naproxène, au naproxène sodique ou à tout ingrédient de la préparation
- vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylés ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- vous avez un ulcère gastro-duodénal en poussée évolutive, des antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active
- vous avez une maladie intestinale inflammatoire
- vous avez une maladie du foie (évolutive ou grave)
- vous avez une maladie du rein (grave ou qui s'aggrave)
- vous êtes au troisième trimestre de la grossesse.

Ingrédient médicinal
Naproxène sodique, 220 mg

Ingrédients non médicinaux importants
Acide lactique, bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, eau, gélatine, glycérine, hypromellose, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, sorbitan et sorbitol.

Forme posologique
Capsule à 220 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre les capsules de gel liquide ALEVE®, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous présentez ou avez déjà présenté :

- un asthme ou une maladie pulmonaire semblable
- des polypes nasaux
- des démangeaisons de la peau et une urticaire
- une maladie gastro-intestinale
- une hypertension
- un trouble de la coagulation sanguine
- une maladie du cœur/une insuffisance cardiaque
- toute autre maladie grave

OU si vous êtes une femme qui :

- essaie de tomber enceinte
- est au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse
- allaite.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

AVANT de prendre les capsules de gel liquide ALEVE®, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous prenez un autre médicament, surtout les suivants :

- anticoagulants (médicaments qui réduisent la coagulation sanguine)
- antihypertenseurs pour le cœur (dont inhibiteurs de l'ECA et bêta-bloquants)
- diurétiques
- cyclosporine
- glucocorticoïdes
- lithium
- méthotrexate
- faible dose d'AAS pour le traitement préventif à long terme supervisé par un médecin (p. ex. ASPIRIN® à 81 mg)
- AINS ou autres analgésiques (p. ex. ibuprofène, acétaminophène).

La prise des capsules de gel liquide ALEVE® avec un repas peut en retarder légèrement l'absorption.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle
Personnes de 12 à 65 ans : 1 capsule toutes les 8 à 12 heures. Personnes de plus de 65 ans : 1 capsule toutes les 12 heures. Ne prenez pas plus de 2 capsules par période de 24 heures. Prenez le médicament avec un grand verre d'eau. Le médicament ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans. Si la fièvre dure plus de 3 jours, si la douleur dure plus de 5 jours ou si vos symptômes changent, consultez un médecin.

Surdosage
En cas de surdosage, appelez sur-le-champ un centre antipoison ou un médecin, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, les capsules de gel liquide ALEVE® peuvent parfois avoir des effets secondaires indésirables. Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de brûlures d'estomac, nausées, vomissements, tintement ou bourdonnement d'oreilles, ballonnement, diarrhée ou constipation.

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par les capsules de gel liquide ALEVE®, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux urgents SANS TARDER en cas de difficulté respiratoire, d'enflure du visage, d'urticaire, d'éruptions cutanées ou de démangeaisons.

Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien en cas de selles noires, de douleur abdominale grave, de tout changement de la vision ou de rétention liquidienne.

En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de tête légère, ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines et communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

● **ATTENTION :** Cet emballage renferme assez de médicament pour causer des effets nocifs graves chez les enfants. Gardez-le hors de la portée des enfants.

Conservez entre 20 et 25 °C.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

- En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Téléphonez sans frais : 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
  - sans frais par télécopieur : 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

- Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet[MC] Canada : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site http://www.bayer.ca.

Le présent dépliant a été rédigé par Bayer Inc.
Dernière révision : 14 janvier 2011

® ALEVE et Soulagement jusqu'à 12 heures sont des marques déposées de Bayer Consumer Care AG utilisées sous licence. Bayer Inc., Toronto (Ontario) M9W 1G6.
® Bayer, la croix Bayer et ASPIRIN sont des marques déposées de Bayer AG utilisées sous licence.
www.ALEVE.ca

© 2011, Bayer Inc.

ANNEXE 3

OBSERVATIONS DÉTAILLÉES SUR L'INNOCUITÉ ET LE SURDOSAGE DU NAPROXÈNE SODIQUE 220 MG

Depuis le lancement du naproxène sodique 220 mg (ALEVE) au Canada le 15 juin 2009, les données canadiennes sur les effets indésirables sont uniformes et correspondent au profil d'innocuité mondial établi avec ce produit. Plus de 90 % des ventes dans le monde proviennent des États-Unis où ALEVE est un médicament en libre accès et hors annexe. Les données canadiennes sur ses effets indésirables montrent aussi qu'ils sont comparables à ceux de l'ibuprofène (Advil/Motrin).

I. EFFETS INDÉSIRABLES D'ALEVE AU CANADA

La présente annexe porte sur les cas d'effets indésirables signalés au Canada du 15 juin 2009 au 30 juin 2011 et entrés dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer. ALEVE a été lancé au Canada il y a plus de deux ans et, depuis, quelque 4,5 millions de flacons ont été vendus, ce qui représente environ 179 millions de comprimés et 18 millions d'expositions.
Au total, 131 effets indésirables (EI) survenus chez 60 personnes ont été signalés. Parmi ceux-ci, 75 % (45 sur 60) n'étaient pas graves. Tous les cas qui sont dans la base de données Medeffect de Santé Canada sont aussi inclus dans celle de pharmacovigilance mondiale de Bayer. Afin d'évaluer l'innocuité et les effets indésirables d'ALEVE au Canada, on n'a pas tenu compte des effets liés à l'inefficacité.

Le tableau 1 résume les effets indésirables d'ALEVE entrés dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer entre le 15 juin 2009 et le 30 juin 2011.

Tableau 1 : Effets indésirables d'ALEVE signalés au Canada et entrés dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer

Classe de systèmes d'organes	Nbre de cas*	Nbre d'effets	Nbre d'effets pour 100 000 flacons vendus	Nbre d'effets pour 100 000 expositions
Troubles cardiaques	4	4	0,09	0,02
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	1	1	0,02	0,01
Troubles oculaires	3	11	0,24	0,06
Troubles gastro-intestinaux	20	31	0,68	0,17
Troubles généraux et du point d'administration	10	13	0,29	0,07
Troubles du système immunitaire	8	8	0,18	0,04
Investigations	6	6	0,13	0,03
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3	3	0,07	0,02
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	3	3	0,07	0,02
Troubles du système nerveux	12	14	0,31	0,08
Troubles psychiatriques	5	6	0,13	0,03
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	1	1	0,02	0,01
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	3	4	0,09	0,02
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	12	23	0,51	0,13
Actes chirurgicaux et médicaux	1	1	0,02	0,01
Troubles vasculaires	2	2	0,04	0,01
Total des effets indésirables	-	**131**	**2,88**	**0,73**

* *un cas peut faire partie de plus d'une classe de systèmes d'organes*

1.1. Initiative de Santé Canada et déclaration des effets indésirables

Conformément à l'initiative prise par Santé Canada pour favoriser la déclaration des effets indésirables, il y a dans le feuillet d'emballage d'ALEVE une rubrique sur la déclaration des effets indésirables (voir figure 1). Même compte tenu de cette initiative, le nombre d'effets indésirables signalés avec ALEVE est faible, seuls 60 cas représentant 131 effets indésirables ayant été signalés du 15 juin 2009 au 30 juin 2011, période au cours de laquelle 179 millions de comprimés ont été vendus.

Figure 1 : Comment signaler les effets indésirables (feuillet d'emballage)

DÉCLARATIONS DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Téléphonez sans frais : 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
  - sans frais par télécopieur : 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet[MC] Canada : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

1.2. Conclusion sur les effets indésirables d'ALEVE signalés au Canada

Le petit nombre et la nature des effets indésirables signalés au Canada démontrent que le profil d'innocuité d'ALEVE est adéquat. Même si le feuillet d'emballage contient des directives sur la déclaration des effets secondaires présumés et les coordonnées de Santé Canada, un petit nombre de cas ont été signalés. En raison de ce faible nombre et de l'importante distribution d'ALEVE, la fréquence des effets indésirables est faible, ce qui démontre qu'il convient d'accorder à ALEVE le statut de médicament inscrit à l'annexe III au Québec.

II. EFFETS INDÉSIRABLES AILLEURS DANS LE MONDE

À l'échelle mondiale, le profil d'innocuité d'ALEVE est bien établi, puisqu'il est sur le marché depuis longtemps et que plus de 90 % des comprimés ont été vendus aux États-Unis, où ALEVE est un médicament en libre accès et hors annexe. Depuis le lancement d'ALEVE aux États-Unis en 1994, plus de 42 milliards de comprimés ont été vendus, ce qui représente environ 2,1 milliard d'expositions[7]. Aucun nouveau signal lié à l'innocuité n'est ressorti de la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer entre le 1er janvier 1994 et le 10 janvier 2011.

La base de données contient tous les cas relatifs à ALEVE signalés depuis son approbation comme médicament sans ordonnance aux États-Unis en janvier 1994, ainsi qu'aux autres formes de naproxène commercialisées par Bayer dans le monde.

On a retrouvé dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer 70 286 cas d'EI du naproxène: 90,2 % des cas (63 409 sur 70 286) n'étaient pas graves.

2.1. Conclusion globale sur l'innocuité

Depuis le lancement d'ALEVE en 1994, 42 milliards de comprimés ont été vendus dans le monde, ce qui représente 2,1 milliard d'expositions. Le nombre de cas graves signalés à l'échelle mondiale se traduit par une fréquence de 0,3 cas pour 100 000 expositions, par rapport à 0,1 cas pour 100 000 expositions au Canada. Le tableau 5 compare la fréquence des EI au Canada et dans le monde (selon la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer). Il démontre que les données canadiennes sont comparables à celles rapportées à travers le monde.

Les données des Rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV) comprennent celles du 11 janvier 2005 au 10 janvier 2011. Bayer a complété l'achat des produits ne nécessitant pas d'ordonnance de la compagnie Hoffman La Roche et le format des RPPV a changé après cette date. C'est pourquoi seulement les RPPV de Bayer sont rapportés ici.

ALEVE a été lancé au Canada il y a plus de deux ans. Quelque 4,5 millions de flacons ont été vendus, ce qui représente environ 179 millions de comprimés et 18 millions d'expositions. De plus, à l'échelle mondiale, comme le naproxène est prescrit depuis 40 ans et que le sel sodique est un médicament sans ordonnance depuis 17 ans, on a beaucoup de données qui démontrent que le naproxène sodique, principe actif d'ALEVE, a un excellent profil d'innocuité et d'efficacité. À l'échelle mondiale, plus de 42 milliards de comprimés on été vendus, ce qui représente environ 2,1 milliard d'expositions. Plus de 90 % des données mondiales proviennent de marchés où ALEVE est un médicament en libre accès et hors annexe et où la dose quotidienne maximale dépasse la dose quotidienne maximale canadienne de 440 mg (elle est par exemple de 660 mg aux États-Unis).

---

[7] Le nombre d'expositions est le nombre de comprimés vendus divisé par le nombre maximal de comprimés par traitement.

Les données sur l'innocuité obtenues au Canada correspondent au profil d'innocuité mondial établi d'ALEVE.

Les limites des données provenant de la déclaration spontanée des EI sont bien connues et il n'est question de la fréquence des cas et d'EI donnés que du point de vue des taux de déclaration, car de nombreux facteurs, dont certains n'ont rien à voir avec le profil d'innocuité du médicament, peuvent influer sur le nombre de cas signalés au commanditaire. La collecte des données sur les EI sert surtout de mécanisme de détection des signaux, et non à la détermination définitive du risque absolu ou relatif d'EI.

Données démographiques et particularités des cas

Voici les caractéristiques des 70 286 cas entrés dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer du 1er janvier 1994 au 10 janvier 2011.

Les consommateurs continuent de signaler la majorité des cas (> 90 %), phénomène usuel avec les médicaments sans ordonnance.

Tableau 2 – Données canadiennes et mondiales sur les EI d'ALEVE tirées de la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer

	Cas confirmés par un médecin ou non		**Cas confirmés par un médecin**	
	ALEVE au Canada	**ALEVE dans le monde**	**ALEVE au Canada**	**ALEVE dans le monde**
Période	du 15 juin 2009 au 30 juin 2011	du 1er janvier 1994 au 10 janvier 2011	du 15 juin 2009 au 30 juin 2011	du 1er janvier 1994 au 10 janvier 2011
Nbre total de cas	60	70 286	7	3 537
Nbre de cas graves	15	6 877	4	1 677
Nbre de comprimés vendus	179 344 990	41 754 069 376	179 344 990	41 754 069 376
Nbre d'expositions	17 934 499	2 088 366 321	17 934 499	2 088 366 321
Nbre de cas graves pour 100 000 expositions[8]	0,08	0,3	0,02	0,08

2.2. Sommaire des Rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV) janvier 2005-janvier 2011

[8] Le nombre d'expositions est le nombre de comprimés vendus divisé par le nombre maximal de comprimés par jour (2 comprimés) au cours de la durée maximale du traitement sans ordonnance (5 jours) pour les cas canadiens. Le nombre d'expositions est le nombre de comprimés vendus divisé par le nombre maximal de comprimés par jour (2 comprimés) au cours de la durée maximale du traitement sans ordonnance (10 jours) pour les données mondiales.

Le tableau 2 est un sommaire des RPPV de 2005-2006, 2006-2007, 2007-2008, 2008-2009, 2009-2010 et 2010-2011. Seul un petit nombre de cas (2,9 %, soit 575 sur 19 574) avaient été confirmés par un médecin. Les confirmations de ces cas sont importantes parce qu'elles donnent des renseignements pertinents et ayant fait l'objet d'une évaluation médicale sur l'effet indésirable, de sorte que l'évaluation du lien avec le médicament peut être plus fiable que quand les cas ne sont pas confirmés par un médecin. La grande majorité des effets indésirables ont été signalés par des consommateurs.

Tableau 3 : RPPV de 2005-2006, 2006-2007, 2007-2008, 2008-2009, 2009-2010 et 2010-2011 : nombre de cas confirmés ou non par un médecin

RPPV	Cas confirmés par un médecin	Cas graves confirmés par un médecin	Cas non confirmés par un médecin	Cas graves non confirmés par un médecin
2005-2006	123	82	4 130	330
2006-2007	95	75	3 697	333
2007-2008	117	114	2 599	466
2008-2009	78	57	2 891	303
2009-2010	71	56	2 318	246
2010-2011	91	76	1 997	264
Total	**575**	**460**	**17 632**	**1 942**

Sommaires des rapports sur l'innocuité de 2005 à 2011 :
Les données sur l'innocuité depuis la commercialisation témoignent de l'utilisation d'ALEVE comme analgésique sans ordonnance hors annexe. Le profil d'innocuité d'ALEVE est demeuré le même de 2005 à 2011. Les données des RPPV n'ont pas mis en évidence de problèmes d'innocuité liés à l'utilisation d ALEVE comme analgésique hors annexe.

De janvier 2005 à janvier 2011, les taux d'incidence ont été calculés à partir des cas signalés. L'estimation du nombre d'expositions est fondée sur la prise de deux comprimés par jour par période de traitement de dix jours (20 comprimés). Au niveau international, le calcul du taux d'exposition représente un chiffre plus élevé parce que la durée d'utilisation approuvée est plus longue (i.e. 10 jours). Le tableau 3 donne le nombre de cas et l'exposition estimative correspondante. Au cours de cette période, un total de 18 milliards de comprimés ont été vendus et on estime à 923 le nombre d'expositions.

Tableau 4 : RPPV de 2005 à 2011 : Comparaison entre les cas confirmés par un médecin et les cas non confirmés par un médecin et taux d'incidence correspondants (cas pour 100 000 expositions)

	Cas confirmés par un médecin	Cas graves confirmés par un médecin	Cas non confirmés par un médecin	Cas graves non confirmés par un médecin
Total	**575**	**460**	**17 632**	**1 942**
Nbre de cas pour 100 000 expositions	0,06	0,05	2,0	0,2

2.1.1. Cas de décès signalés dans les RPPV janvier 2005-janvier 2011

Tel qu'indiqué précédemment, 18 milliards de comprimés de naproxène sodique 220 mg ont été vendus dans le monde, ce qui représente 923 millions d'expositions. Pendant la même période, il y a eu 83 décès. Un examen des cas n'a pas permis d'obtenir de nouveaux renseignements sur le profil des effets indésirables du médicament.

RPPV de 2005-2006
En 2005-2006, 2,5 milliards de comprimés ont été vendus, ce qui représente 125 millions d'expositions. Il n'y a eu aucun décès rapporté qui pouvait être attribué au médicament.

RPPV de 2006-2007
En 2007-2008, 2,9 milliards de comprimés ont été vendus, ce qui représente 145 millions d'expositions Il n'y a eu aucun décès rapporté qui pouvait être attribué au médicament.

RPPV de 2007-2008
En 2007-2008, 3,5 milliards de comprimés ont été vendus, ce qui représente 176 millions d'expositions. Dix cas initiaux s'étant soldés par un décès ont été signalés. Deux autres cas ont été rapportés, mais comme ils avaient déjà été signalés dans un RPPV antérieur et ne donnaient pas d'importants renseignements additionnels, ils ne sont pas décrits ci-dessous. Trois des cas initiaux rapportés au cours de cette période avaient été confirmés par un médecin.

Cas confirmés par un médecin

- Une gastrectomie et une résection partielle du côlon ont été effectuées chez un homme de 83 ans en raison d'une tumeur gastrique. L'homme est mort d'une crise d'angine de poitrine trois semaines après sa sortie de l'hôpital. Comme il prenait une dose inconnue de naproxène sodique chaque jour depuis deux ans, on ne peut écarter la possibilité d'un rapport de cause à effet avec le naproxène sodique.
- Un Blanc de 53 ans (participant à un essai mené par Bayer) qui avait pris 10 mg de rivaroxaban par jour pendant cinq jours pour la prophylaxie thromboembolique après une arthroplastie du genou est mort d'une hémorragie gastro-intestinale confirmée par l'endoscopie. On a jugé que l'hémorragie avait été causée par la prise d'AINS. Le patient avait dit ne pas avoir d'antécédents d'hémorragie gastro-intestinale. Trois AINS sont soupçonnés, soit Daypro, ALEVE et la poudre Goody's et la possibilité d'un rapport de cause à effet avec ALEVE ne peut être écartée.
- Un patient de 70 ans souffrant d'un érythème annulaire centrifuge a subi une lobectomie supérieure en raison d'un cancer du poumon. Après la chirurgie, on lui a administré Niaxin (naproxène sodique) trois fois par jour (total de 300 mg) pendant sept jours contre la pyrexie. Une pleurésie et un rash cutané sont survenus et le SAMR a été retrouvé dans l'urine, les fèces et le sang du patient. Plus de 25 médicaments, y compris d'autres AINS, lui avaient été administrés. La fonction respiratoire du patient s'est détériorée et il est mort d'un arrêt cardiaque. La présence du syndrome de Stevens-Johnson, un effet indésirable d'ALEVE, n'a pu être confirmée chez le patient. On ne peut écarter la possibilité d'un rapport de cause à effet avec ALEVE, mais d'autres médicaments sont aussi soupçonnés. ALEVE est sans lien avec la septicémie à SARM.

Il y a eu sept autres cas initiaux de décès : le rapport de cause à effet n'a pu être évalué dans six de ces cas parce qu'il était impossible d'établir un lien temporel avec la prise de naproxène

sodique, et la possibilité d'un rapport de cause à effet avec ce médicament a été écartée dans le dernier cas, car le patient était mort de causes naturelles cinq ans après avoir cessé de prendre le médicament.

RPPV de 2008-2009

En 2008-2009, 3,1 milliards de comprimés ont été vendus, ce qui représente 155 millions d'expositions. Vingt-cinq cas initiaux s'étant soldés par un décès ont été signalés. Trois autres cas ont été rapportés, mais comme ils avaient déjà été signalés dans un RPPV antérieur et ne donnaient pas d'importants renseignements additionnels, ils ne sont pas décrits ci-dessous. Tous les cas étaient liés au naproxène sodique (comprimés, capsules, capsules de gel liquide).

Cas confirmés par un médecin

Cinq cas sont décrits dans un résumé de la littérature présentant des données sur le surdosage/la toxicité tirées du Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). Il s'agissait de cas mortels d'ingestion intentionnelle ou accidentelle d'une dose excessive de naproxène, surtout en association à plusieurs médicaments, et pour lesquels on avait très peu de détails sur les patients. Le seul cas de surdosage par le naproxène seulement était celui d'un enfant de 10 mois auquel on avait administré accidentellement une dose excessive. Un cas signalé par un organisme de réglementation portait sur la prise d'une dose excessive de plusieurs médicaments et six autres cas venaient de la littérature.

RPPV de 2009-2010

En 2009-2010, 2,9 milliards de comprimés ont été vendus, ce qui représente 145 millions d'expositions. Dix-sept cas initiaux s'étant soldés par un décès ont été signalés. Six autres cas ont été signalés, mais comme ils avaient déjà été signalés dans un RPPV antérieur et ne donnaient pas d'importants renseignements additionnels, ils ne sont pas décrits ci-dessous. Tous les cas étaient liés aux comprimés, capsules et capsules de gel liquide contenant 220 mg de naproxène sodique.

Cas confirmés par un médecin

Dix cas initiaux confirmés par un médecin et s'étant soldés par un décès ont été signalés en 2009-2010. Un cas l'a été par une autorité sanitaire et sept cas sont décrits dans un résumé de la littérature présentant des données sur le surdosage/la toxicité tirées du Annual Report of the *American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System* (NPDS). Il s'agissait de cas mortels d'ingestion intentionnelle ou accidentelle d'une dose excessive de naproxène, seul ou en association à plusieurs médicaments, et pour lesquels on avait très peu de détails sur les patients. Deux décès sont survenus au cours d'études non interventionnelles.

RPPV de 2010-2011

En 2010-2011, 3,4 milliards de comprimés ont été vendus, ce qui représente 177 millions d'expositions. Vingt cas initiaux ont été signalés en 2010-2011.

Cas confirmés par un médecin

Dix-huit cas initiaux confirmés par un médecin et s'étant soldés par un décès ont été signalés en 2010-2011. Tous les cas venaient de résumés de la littérature, dont certains portaient sur des données sur le surdosage et la toxicité tirées du *Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System* (NPDS). Il s'agissait de cas mortels d'ingestion intentionnelle ou accidentelle d'une dose excessive de naproxène, seul ou en

association à plusieurs médicaments, et pour lesquels on avait très peu de détails sur les patients.

Conclusion : cas mortels mentionnés dans les RPPV
Un examen des cas s'étant soldés par un décès ne donne pas de nouveaux renseignements sur le profil des effets indésirables du médicament. Beaucoup des cas confirmés par un médecin étaient tirés du *Annual Report of the American Association of Poison Control Centers* et portaient sur une intoxication polymédicamenteuse. Dans certains cas, le rapport de cause à effet entre le médicament et l'effet indésirable ne pouvait être déterminé, faute de renseignements. Dans d'autres cas, la possibilité d'un lien avec le naproxène ne pouvait être écartée, mais les circonstances (médicaments concomitants et/ou maladie concomitante/sous-jacente) étaient d'autres explications plausibles. Aucune nouvelle donnée sur l'innocuité n'a été dérivée de l'évaluation de ces décès.

III. SURDOSAGE

3.1. Données canadiennes

Aucun cas de surdosage par ALEVE, mortel ou non, exigeant une intervention médicale, n'a été signalé au Canada. À ce jour, quelque 4,5 millions de flacons ont été vendus au Canada, ce qui représente environ 179 millions de comprimés et 18 millions d'expositions. Seulement quatre cas sont classés comme des cas de surdosage dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer, qui contient les renseignements provenant de la base de données Medeffet de Santé Canada (la dose maximale de naproxène sodique pouvant être prescrite est de 1 375 mg par jour).

Cas 200913972BCC – Un consommateur a pris quatre comprimés et offert d'exprimer son opinion dans le cadre d'un commercial sur ALEVE. On ne sait pas trop si le consommateur a présenté un effet indésirable.

Cas 201011976BCC – Un consommateur a pris quatre à six comprimés par jour sans obtenir de soulagement de la douleur. Aucun effet indésirable n'a été signalé.

Cas 200912498BCC – Un consommateur a pris quatre comprimés par jour sans obtenir de soulagement de la douleur. Aucun effet indésirable n'a été signalé.

Cas 200917530BCC – Une consommatrice a signalé que son père s'était endormi après avoir pris dix comprimés au cours d'une même journée. Aucun autre renseignement n'a été donné.

Les cas de surdosage au Canada n'étaient pas graves. De plus, Santé Canada a examiné la littérature scientifique et conclu que le profil de surdosage d'ALEVE est semblable à celui de l'ibuprofène (Rapport de l'évaluateur de Santé Canada, p. 72). (disponible sur demande)

3.2. American Association of Poison Control Centers (AAPCC)

Aux États-Unis, les données sont semblables à celles obtenues au Canada et le surdosage par ALEVE ne pose pas de problèmes. L'AAPCC publie les données sur l'intoxication obtenues par l'entremise de son Toxic Exposure Surveillance System (TESS). Cette base de données cumulatives dessert une population de plus de 250 millions d'américains. Les données du TESS sont recueillies en collaboration avec la majorité des centres antipoisons des États-Unis. Presque tous les centres participants présentent des données pour toute l'année. L'AAPCC compile et analyse les données et dégage des tendances qui peuvent être utilisées pour l'évaluation des risques. L'association publie un rapport annuel portant sur les données de l'année précédente.

Le tableau 4 résume les données recueillies par l'AAPCC de 2001 à 2009 sur l'acétaminophène (APAP), l'ibuprofène et le naproxène (données de 2001 à 2009 du Toxic Exposure Surveillance System). Ces données ont été utilisées pour comparer le profil d'innocuité des trois médicaments, qui sont des analgésiques sans ordonnance et hors annexe aux États-Unis.

Seules les données sur la période de 2001 à 2009 ont été analysées parce qu'avant 2001, les données sur tous les analgésiques étaient regroupées. Par ailleurs, au cours des premières années de cette période, le nombre de cas d'exposition à l'ibuprofène ou au naproxène seulement n'était pas donné. Par conséquent, dans le tableau ci-dessous, les chiffres correspondant à « tous les cas » comprennent tous ceux dans lesquels la substance était mentionnée.

Tableau 5 : Cas signalés à l'AAPCC pour le naproxène, l'ibuprofène et l'APAP (2001 à 2009)

Cas[9,10]	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total N (%)
APAP Tous les cas	112 809	119 785	127 171	133 125	138 602	142 301	93 922	15 2173	153 443	1 173 331
APAP Décès	238 0,2 %	285 0,2 %	327 0,3 %	327 0,2 %	333 0,2 %	110 0,08 %	74 0,08 %	91 0,06 %	143 0,09 %	1 928 0,2 %
Ibuprofène Tous les cas	60 353	65 769	71 083	70 976	71 173	71 865	79 216	85 826	88 850	665 111
Ibuprofène Décès	21 0,03 %	12 0,01 %	13 0,02 %	13 0,02 %	25 0,04 %	1 0,001 %	0 0 %	0 0 %	1 0,001 %	86 0,01 %
Naproxène Tous les cas	12 001	12 627	13 455	14 273	12 480	12 817	12 620	12 827	12 349	115 449
Naproxène Décès	5 0,04 %	9 0,07 %	9 0,07 %	10 0,07 %	15 0,1 %	1 0,008 %	2 0,02 %	1 0,008 %	0 0 %	52 0,05 %

[9] Toutes les doses et formes galéniques des médicaments sur ordonnance et en vente libre
[10] Comprend les associations de produits et les expositions mixtes

Les données de l'AAPCC démontrent que le nombre de cas de surdosage par tous les analgésiques semble baisser depuis 2005. Le nombre de cas a atteint un maximum en 2005, mais a baissé pour tous les analgésiques sans ordonnance en 2008. De 2001 à 2009, 86 cas de décès causés par l'ibuprofène ont été signalés. Pour le naproxène, 52 cas de décès ont été signalés au cours de cette période.

Conclusion

Au Canada, on n'a pas obtenu de nouvelles données laissant croire qu'ALEVE (naproxène sodique) donnerait des résultats différents de ceux des autres analgésiques hors annexe sur le marché canadien (p. ex. l'ibuprofène). Au cours de l'examen qui a mené à l'homologation d'ALEVE, Santé Canada a évalué le profil de surdosage par ALEVE et conclu qu'il était semblable à celui de l'ibuprofène.

Seulement quatre cas ont été classés comme étant du surdosage au Canada et aucun n'a exigé d'intervention médicale. De plus, la surveillance effectuée par l'American Association of Poison Control Centers indique que le nombre de cas de surdosage mortel a baissé depuis 2005, ce qui montre que le risque de surdosage par ALEVE au Canada est faible. Globalement, le surdosage par ALEVE au Canada ne semble pas poser de problème.

IV. CONCLUSION SUR LES DONNÉES CANADIENNES ET MONDIALES DE BAYER SUR L'INNOCUITÉ

Depuis le lancement d'ALEVE au Canada il y a plus de deux ans, un petit nombre de cas d'effets indésirables ont été signalés. Sur la base de tous les cas rapportés, on a signalé seulement 0,3 cas grave pour 100 000 flacons vendus, ou 0,08 cas grave pour 100 000 expositions. Si on tient compte des cas confirmés par un médecin, on a rapporté 0,02 cas grave par 100,000 expositions au Canada et 0,15 cas grave par 100 000 expositions à travers le monde.

L'expérience canadienne d'ALEVE est comparable à celle obtenue dans le monde où il est sur le marché depuis plus de 17 ans et est en libre accès et hors annexe. De plus, on n'a pas relevé de signaux inattendus liés à l'innocuité dans les cas d'EI signalés au Canada ni dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de Bayer, ce qui démontre qu'il convient d'accorder à ALEVE le statut de médicament inscrit à l'annexe III au Québec.

ANNEXE 4

ÉTIQUETAGE ET CONDITIONNEMENT

(Voir échantillons joints à la demande)

Chaque caplet contient 220 mg de naproxène sodique

[redacted]

ATTENTION : La quantité de médicament que contient cet emballage peut causer des effets nocifs graves chez les enfants; garder hors de leur portée.

Posologie : Adultes (12 à 65 ans) – 1 caplet toutes les 8 à 12 heures. Adultes âgés de plus de 65 ans – 1 caplet toutes les 12 heures. Ne pas prendre plus de 2 caplets par période de 24 heures. Prendre chaque caplet avec un verre d'eau. Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Si la fièvre persiste pendant plus de 3 jours, si la douleur ne s'atténue pas après 5 jours ou si vos symptômes changent, consultez un médecin.

Conserver entre 15 et 30 °C (entre 59 et 86 °F).

NE PAS UTILISER SI LE SCEAU DU FLACON EST BRISÉ

Emballage à l'épreuve des enfants.

Ingrédients non médicinaux : bleu FD&C nº 2, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium et talc.

Monographie de produit fournie sur demande aux pharmaciens et aux médecins.

® ALEVE et Soulagement jusqu'à 12 heures sont des marques de commerce de Bayer Consumer Care AG, utilisées sous licence. Bayer et la croix Bayer sont des marques déposées de Bayer AG, utilisées sous licence.
Bayer Inc., Toronto (Ontario) M6W 1C6

www.aleve.ca

83734788

DIN 02301733

ÉPROUVÉ EN CLINIQUE

ALEVE®

Soulage : douleurs articulaires et arthritiques / maux de dos et douleurs musculaires

SOULAGEMENT JUSQU'À 12 HEURES®

50 CAPLETS

Bayer HealthCare

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

ALEVE®

(comprimés de naproxen sodique, USP, à 220 mg)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ALEVE et est destiné aux consommateurs. Comme ce feuillet est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur ALEVE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament :
Faites confiance à ALEVE pour soulager rapidement et efficacement la douleur telle que la douleur arthritique et la douleur associée à l'inflammation. ALEVE soulage les symptômes d'affections arthritiques comme la raideur, la douleur arthritique ressentie le jour ou la nuit et la raideur associée aux affections rhumatismales. ALEVE soulage également les douleurs articulaires et musculaires, les entorses et les foulures, les maux de dos, les douleurs mineures, les maux de tête, les migraines, les crampes menstruelles, la douleur associée aux chirurgies mineures, les maux de dents, la douleur associée aux extractions dentaires et la douleur associée au rhume banal. ALEVE atténue aussi la fièvre. Des études cliniques montrent que le médicament offre un soulagement qui dure jusqu'à 12 heures.

Effets du médicament :
ALEVE soulage la douleur et atténue la fièvre. ALEVE exerce ses effets directement au siège de la douleur, ainsi que dans le système nerveux central. ALEVE agit rapidement et atténue la douleur à la source.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser :
Vous ne devez pas prendre ALEVE :
- si vous êtes allergique au naproxen, au naproxen sodique ou à tout ingrédient entrant dans la composition du produit
- si vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylates ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- si vous avez un ulcère gastroduodénal en poussée évolutive, des antécédents d'ulcérations récidivantes ou des hémorragies gastro-intestinales actives
- si vous souffrez d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- si vous présentez une maladie hépatique évolutive ou grave
- si vous présentez une maladie rénale grave ou s'aggravant
- au cours du troisième trimestre de la grossesse

Ingrédient médicinal :
Naproxen sodique, 220 mg

Ingrédients non médicinaux importants :
Blau FD&C n° 2, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium et talc

Forme pharmaceutique :
Caplet : 220 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser ALEVE, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien dans les cas suivants :
- vous êtes atteint d'asthme ou d'une maladie respiratoire similaire
- vous présentez des polypes nasaux
- vous présentez des démangeaisons ou de l'urticaire
- vous avez des antécédents de trouble gastro-intestinal
- vous faites de l'hypertension artérielle
- vous êtes atteint d'un trouble de la coagulation sanguine
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque
- vous êtes atteint de toute autre maladie grave

Dites-le aussi si :
- vous voulez devenir enceinte
- vous êtes au premier ou au deuxième trimestre de votre grossesse
- vous allaitez

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

AVANT d'utiliser ALEVE, consultez votre médecin ou un pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, en particulier :
- anticoagulants (pour réduire la coagulation sanguine)
- antihypertenseurs (y compris les inhibiteurs de l'ECA et les bêtabloquants)
- diurétiques (médicaments qui augmentent la sécrétion d'urine)
- cyclosporine
- glucocorticoïdes
- lithium
- méthotrexate
- AAS à faible dose pour un traitement préventif quotidien supervisé par un médecin (p. ex., ASPIRIN® à 81 mg)
- autres analgésiques (p. ex. ibuprofène, acétaminophène)

Le fait de prendre ALEVE en même temps qu'un repas peut retarder légèrement son absorption.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :
Adultes (12 à 65 ans) : 1 caplet toutes les 8 à 12 heures. Adultes âgés de plus de 65 ans : 1 caplet toutes les 12 heures. Ne pas prendre plus de 2 caplets par période de 24 heures. Prendre chaque caplet avec un verre d'eau. Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Si la fièvre persiste pendant plus de 3 jours, si la douleur ne s'atténue pas après 5 jours ou si vos symptômes changent, consultez un médecin.

Surdosage :
En cas de surdosage, appelez sur-le-champ un centre antipoison ou un médecin, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ALEVE peut, à l'occasion, provoquer des effets secondaires indésirables. Cessez l'utilisation et communiquez avec un médecin ou un pharmacien si vous présentez des brûlures d'estomac, des nausées, des vomissements, des étourdissements ou des bourdonnements d'oreilles, des ballonnements de la diarrhée ou de la constipation.

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par ALEVE, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Cessez l'utilisation et consultez IMMÉDIATEMENT un médecin si vous avez de la difficulté à respirer ou présentez de l'enflure au visage, de l'urticaire, des éruptions cutanées ou des démangeaisons.

Cessez l'utilisation et communiquez avec un médecin ou un pharmacien si vous présentez des selles noirâtres, des douleurs abdominales intenses, une atténuation de la vue ou de la rétention d'eau.

Si vous vous sentez somnolent ou étourdi ou si vous éprouvez une sensation de vertige, ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines. Communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

ATTENTION : La quantité de médicament que contient cet emballage peut causer des effets nocifs graves chez les enfants; garder hors de leur portée.

Conserver entre 15 et 30 °C (entre 59 et 86 °F).

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

- Rendez-vous sur le site www.hc-sc.gc.ca/medeff/ccl
- Téléphonez sans frais : 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
  - sans frais par télécopieur : 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse 0701C
    Ottawa (ON) K1A 0K9

Les étiquettes << port payé >>, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet ᴹᴰ Canada : www.hc-sc.gc.ca/medeff/ccl.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet vous que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé figurent sur le site http://www.bayer.ca.

Le présent feuillet a été rédigé par Bayer Inc. Dernière révision : 17 juin 2008.

® ALEVE est une marque déposée de Bayer Consumer Care AG, utilisée sous licence, Bayer, la croix Bayer et ASPIRIN sont des marques déposées de Bayer AG, utilisées sous licence. Bayer Inc., Toronto (Ontario) M9W 1B6.

www.aleve.ca

Bayer

© 2008 Bayer Inc. 82621871

2464

RÉFÉRENCES

(Les publications se retrouvent sur la clé USB jointe)

Reference List - Appendices:

ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT). PLoS Clin Trials. 2006;1(7):e33.doi:10.1371/journal.pctr.0010033.
Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, Farlow MR, Jin S, Thomas RG, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289:2819-26.
Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, Oderda GM. Gastrointestinal complications of over-thecounter nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2006;20(3):7-14.
Blyth F, Raynor DK, Knapp P. How does young adults' knowledge and attitude toward paracetamol affect its use? Int J Pharm Pract 2004; 12 (supp): R30.
CADRMP Caveat statement: Interpretation of Adverse Reaction Line-listings.
Canada Gazette Part I. Regulations Amending the Food and Drug Regulations – Project 1248 – Ibuprofen. May 5, 2001. Page 1611 – 1616. Available from: http://gazetteducanada.gc.ca/partI/2001/20010505/pdf/g1-13518.pdf
Canada Gazette Part I. Regulations Amending the Food and Drug Regulations – Project 1584 – Naproxen and its salts. March 1, 2008. Page 490 – 492. Available from: http://gazetteducanada.gc.ca/partI/2008/20080301/pdf/g1-14209.pdf http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2008/2008-03-01/pdf/g1-14209.pdf
Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. Circulation. 2006 Mar 28;113(12):1578-87.
Curhan GC, Bullock AJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Frequency of use of acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and aspirin in US women. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2002 Dec;11(8):687-93.
DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartziek RD, et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. Clin Ther. 1995 Jul-Aug;17(4):587-601.
Drug Information and Research Centre (DIRC). OTC habits and practices – BeMedWise Survey. Toronto; 2002.
Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. Am J Ther. 2004 Mar-Apr;11(2):85-94.
Health Canada consumer information study. Report to Health Canada. Compas Inc. Multi-Audience Research. Ottawa, Toronto and Winipeg. September 2001.
Heard K, Sloss D, Weber S, Dart RC. Overuse of over-the-counter analgesics by emergency department patients. Ann Emerg Med. 2006 Sep;48(3):315-8.
Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. Suppl. 2001;110:3A:20S-27S.
Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006; 98:266-274.
Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of CV events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004;364: 2021-29.
Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2006 Jun 3;332(7553):1302-8.
Lanza FL. A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving

Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand. J. Gastroenterol., 1989;24 (Suppl. 163):24-31.
Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L, et al. Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology. 2005 Dec;129(6):1865-74.
McGettigan P, Henry D. CV risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296:1633-1644.
Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS; SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. J Rheumatol. 2003 Oct;30(10):2234-40.
Motrin IB Tablets Product Monograph for dated June 14, 2005.
NDMAC Consumer Usage & Attitude Study, 1991, http://www.ndmac.ca/index.cfm?fuseaction=main.DspSubPage&PageID=10&SubPageID=765&fkMainPage=0
Nissen SE. ADAPT: the wrong way to stop a clinical trial. PLoS Clin Trials. 2006;1(7):e35.doi:10.1371/journal.pctr.0010035.
Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, Losonczy K, Cooper M, Ostchega Y. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003 Jun;12(4):315-26.
Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. Epidemiology 1997 Jan;8(1):18-24.
Redfern M. Non-prescription medication compliance: focus groups with non-compliant consumers: A research report to the Non-prescription Drug Manufacturers Association of Canada (NDMAC). August 21, 2007.
Redfern M. Public awareness of cautionary statements: A research report to the Nonprescription Drug Manufacturers Association of Canada (NDMAC). August 23, 2007
Redfern M. Responsible use of nonprescription medications in Canada: A research report to the Non-prescription Drug Manufacturers Association of Canada (NDMAC). January 8, 2007.
Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1996;334(14):922-923
Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Updates on APAP toxicity. Clin North Am. 2005;89:1145-1159.
Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. J Rheumatol. 2004 Jul;31(7):1373-83.
Toxic Exposure Surveillance System data (2001): Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC et al. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2002 Sep;20(5):391-452.
Toxic Exposure Surveillance System data (2002): Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2003 Sep;21(5):353-421.
Toxic Exposure Surveillance System data (2003): Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, Youniss J, Reid N et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2004 Sep;22(5):335-404.

Toxic Exposure Surveillance System data (2004): Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2005 Sep;23(5):589-666.
Toxic Exposure Surveillance System data (2005): Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC et al. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Clinical Toxicology. 2006; 44:803-932.
Toxic Exposure Surveillance System data (2006): Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green J, Rumack BH, Heard SE. 2006 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). Clinical Toxicology. 2007; 45:815-917.
Volans G, Fitzpatrick R. Human toxicity of ibuprofen. Chapter 12 in: Rainsford KD, editor. Ibuprofen, a critical bibliographic review. Taylor and Francis; 1999. p. 539-60.
Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. The Journal of Rheumatology. 2005; 32:11.

Reference List – Tabs 1-6:

ADAPT Research Group Writing Committee: Lyketsos CG, Breitner JCS, Green RC, Martin BK, Meinert C, Piandatosi S, Sabbagh S. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. Neurology. 2007;68;1800-1808
ADAPT Research Group Writing Committee: Meinert CL, McCaffrey LD, Breitner JCS. Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial: Design, methods, and baseline results. Alzheimer's & Dementia 5. 2009;93–104.
ADAPT Research Group, Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JC, Craft S, Evans D, Green R, Mullan M. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. Arch Neurol. 2008 Jul;65(7):896-905.
Agundez JA, Garcia-Martin E, Martinez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009 Jun;5(6):607-20.
Allen RH, Bartz D, Grimes DA, Hubacher D, O'Brien P. Interventions for pain with intrauterine device insertion. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007373.
Amer M, Bead V, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease. Cardiology in Review. 2010 July/August;18(4):204-212.
Bannwarth B, Bérenbaum F. Lumiracoxib in the management of osteoarthritis and acute pain. Expert Opin Pharmacother. 2007 Jul;8(10):1551-64.
Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlohner S, Hofmann U, Raab P, Girschick HJ. Chronic non-bacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. Arthritis Research & Therapy. 2010; 12:R74
Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Lüscher TF, Borer JS, Mascette AM, Husni ME, Solomon DH, Graham DY, Yeomans ND, Krum H, Ruschitzka F, Lincoff AM, Nissen SE; PRECISION Investigators. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal anti-inflammatory agents in patients with arthritis. Am Heart J. 2009 Apr;157(4):606-12.
Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. Clin J Pain. 2007 Sep;23(7):565-70.
Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000; 343:1520-8.
Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-Naproxen for Acute Treatment of Migraine: A Randomized Trial. JAMA. 2007;297(13):1443-1454
Brophy JM. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors. Curr Opin Gastroenterol. 2007 Nov;23(6):617-24.
Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. Clin Pharmacokinet. 2008;47(5):297-321.
Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio,

Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45;1295-1301.
Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, Grana M, Ricciotti E, Minuz P, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrono C, and Patrignani P. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. Circulation. 2004;109;1468-1471.
Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med. 2001 December 20;345(25):1809-1817.
Chen L, and Ashcroft, DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: Meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2007; 16: 762–772
Cukiernik VA, Lim R, Warren D, Seabrook JA, Matsui D, Rieder MJ. Naproxen versus acetaminophen for therapy of soft tissue injuries to the ankle in children. Ann Pharmacother. 2007 Sep;41(9):1368-74.
Daniels S, Robbins J, West CR, Nemeth MA. Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies. Clin Ther. 2009 Jun;31(6):1192-208.
De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, Erdman S, Jermann JM, Kanny G, Kowalski M, Mayorga L, Medrala W, Merk A, Sturm GJ, Sainte-Laudy J, Schneider MS, Szczeklik A, Weber JM, Wedi A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(5):355-69.
Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 1. Art. No.: CD004234.
Desai JC, Sanyal SM, Goo T, Benson AA, Bodian CA, Miller KM, Cohen LB, Aisenberg J. Primary prevention of adverse gastroduodenal effects from short-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs by omeprazole 20 mg in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Dig Dis Sci. 2008 Aug;53(8):2059-65.
Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD004959.
East N, Dubé J, Perreault EL. Postpartum pain relief: a randomized comparison of self-administered medication and standard administration. J Obstet Gynaecol Can. 2007 Dec;29(12):975-81.
Elliot WJ. Do the blood pressure effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs influence cardiovascular morbidity and mortality? Curr Hypertens Rep. 2010 Jun 5.
Evers S. Treatment of migraine with prophylactic drugs. Expert Opin Pharmacother. 2008 Oct;9(15):2565-73.
Farkouh ME, Greenbery JD, Jeger RV, Ramanathan K, Verheught FWA, Chesebro JH, Kirshner H, Hochman JS, Lay CL, Ruland S, Mellein B, Matchaba PT, Fuster V, Abramson SB. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen, or lumiracoxib. Ann Rheum Dis. 2007;66:764-760
Farkouh ME, Verheugt FW, Ruland S, Kirshner H, Jeger R, Gitton X, Krammer G, Stricker K, Sallstig P, Mellein B, Matchaba P, Chesebro JH. A comparison of the blood

pressure changes of lumiracoxib with those of ibuprofen and naproxen. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008 Aug;10(8):592-602.
Fiorucci S, Santucci L, Distrutti E. NSAIDs, coxibs, CINOD and H2S-releasing NSAIDs: what lies beyond the horizon. Dig Liver Dis. 2007 Dec;39(12):1043-51.
Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, Lovell DJ, Giannini EH, Robbins JL, West CR, Steidle G, Krishnaswami S, Bloom BJ. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2009 Jan;36(1):174-82.
Food and Drug Administration Science Paper. 2006.
Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010 Jun 8.
Friedman BW, Solorzano C, Esses D, Xia S, Hochberg M, Dua N, Heins A, Sasso P, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Treating Headache Recurrence After Emergency Department Discharge: A Randomized Controlled Trial of Naproxen Versus Sumatriptan. Ann Emerg Med. 2010 Mar 18;20(10).
Galliard-Grigioni KS, Reinhart WH. A randomized, controlled study on the influence of acetaminophen, diclofenac, or naproxen on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation. Eur J Pharmacol. 2009 May 1;609(1-3):96-9.
Genernalik SB, Galeckas KJ. Fixed Drug Eruptions: A Case Report and Review of the Literature. Cutis. 2009 Oct; 84: 215-219
Gengo FM, Rubin L, Robson M, Rainka M, Gengo MF, Mager DE, Bates V. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. J Clin Pharmacol. 2008 Jan;48(1):117-22.
Geusens P. Naproxcinod, a new cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donator (CINOD). Expert Opin Biol Ther. 2009 May;9(5):649-57.
Gibofsky A, Rodrigues J, Fiechtner J, Berger M, Pan S. Efficacy and tolerability of valdecoxib in treating the signs and symptoms of severe rheumatoid arthritis: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther. 2007 Jun;29(6):1071-85.
Gladding PA, Webster MWI, Farrell HB, Zeng ISL, Park R, and Ruijne N. The Antiplatelet Effect of Six Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Their Pharmacodynamic Interaction With *Aspirin* in Healthy Volunteers. Am J Cardiol. 2008;101: 1060 –1063
Goldstein JL, Aisenberg J, Zakko SF, Berger MF, Dodge WE. Endoscopic ulcer rates in healthy subjects associated with use of aspirin (81 mg q.d.) alone or coadministered with celecoxib or naproxen: a randomized, 1-week trial. Dig Dis Sci. 2008 Mar;53(3):647-56.
Goldstein JL, Cryer B, Amer F, Hunt B. Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Oct;5(10):1167-74.
Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical Trial: incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. Aliment Pharmacol Ther. 2010 May 22.
Graff J, Skarke C, Klinkhardt U, Watzer B, Harder S, Seyberth H, Geisslinger G, Nüsing RM. Effects of selective COX-2 inhibition on prostanoids and platelet physiology in young healthy volunteers. J Thromb Haemost. 2007 Dec;5(12):2376-85.

Gupta N, Ghosh B, Mittal S. Comparison of oral naproxen and intrauterine lignocaine instillation for pain relief during hysterosalpingography. Int J Gynaecol Obstet. 2008 Sep;102(3):284-6.
Hall AJ, Babish JG, Darland GK, Carroll BJ, Konda VR, Lerman RH, Bland JS, Tripp ML.Safety, efficacy and anti-inflammatory activity of rho iso-alpha-acids from hops. Phytochemistry. 2008 May;69(7):1534-47.
Hawkey CJ, Ell C, Simon B, Albert J, Keuchel M, McAlindon M, Fortun P, Schumann S, Bolten W, Shonde A, Hugot JL, Yu V, Arulmani U, Krammer G, Rebuli R, Toth E. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 May;6(5):536-44.
Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W, Gitton X, Sallstig P, Stricker K, Krammer G, Mellein B, Richard D, Matchaba P. Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the TARGET lumiracoxib outcomes study. Gastroenterology. 2007 Jul;133(1):57-64.
Hawkey CJ, Weinstein WM, Stricker K, Murphy V, Richard D, Krammer G, Rebuli R. Clinical trial: comparison of the gastrointestinal safety of lumiracoxib with traditional nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs early after the initiation of treatment – findings from the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 838-845.
Hermann M. Cardiovascular Risk Associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Current Rheumatology Reports. 2009; 11:31–35
Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Acute Myocardial Infarction. Basic Clin Pharmicol Toxicol 2006 Mar;98(3):266-74.
Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. Clin Ther. 2007;29 Suppl:2477-97.
Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. Ann Intern Med. 2008 Aug 19;149(4):251-8.
Hinz B, Cheremina O, Besz D, Zlotnick S, Brune K. Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 Apr;46(4):180-6.
Imbimbo BP. An update on the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. Expert Opin Investig Drugs. 2009 Aug;18(8):1147-68.
James MJ, Cook-Johnson RJ, Cleland LG. Selective COX-2 inhibitors, eicosanoid synthesis and clinical outcomes: a case study of system failure. Lipids. 2007 Sep;42(9):779-85.
Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial. Lancet. 2008 May 31;371(9627):1854-60.
Joshi GP, Gertler R, Fricker R. Cardiovascular thromboembolic adverse effects associated with cyclooxygenase-2 selective inhibitors and nonselective antiinflammatory drugs. Anesth Analg. 2007 Dec;105(6):1793-804.
Kakar P, Watson T, Lip GY. Rivaroxaban. Drugs Today (Barc). 2007 Mar;43(3):129-36.
Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial. J Minim Invasive Gynecol. 2008 Jan-Feb;15(1):62-6.
Karlsson J, Pivodic A, Aguirre D, Schnitzer TJ. Efficacy, safety, and tolerability of the

cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donator naproxcinod in treating osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol. 2009 Jun;36(6):1290-7.
Kčrevski Škvarč N, Kamenik M. Effects of pregabalin on acute herpetic pain and postherpetic neuralgia incidence. Wien Klin Wochenschr. 2010 May;122 Suppl 2:49-53.
Kean WF, Rainsford KD, Kean IR. Management of chronic musculoskeletal pain in the elderly: opinions on oral medication use. Inflammopharmacology. 2008 Apr;16(2):53-75.
Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. BMJ 2006 Jun 3;332(7553): 1302-8.
Korpela R, Silvola J, Laakso E, Meretoja OA. Oral naproxen but not oral paracetamol reduces the need for rescue analgesic after adenoidectomy in children. Acta Anaesthesiol Scand. 2007 Jul;51(6):726-30.
Koseoglu BG, Ozturk S, Kocak H, Palanduz S, Cefle K. The effects of etodolac, nimesulid and naproxen sodium on the frequency of sister chromatid exchange after enclused third molars surgery. Yonsei Med J. 2008 Oct 31;49(5):742-7.
Krymchantowski AV, Jevoux Cda C. The experience of combining agents, specially triptans and non steroidal anti-inflammatory drugs, for the acute treatment of migraine - a review. Recent Pat CNS Drug Discov. 2007 Jun;2(2):141-4.
Kyle C, Zachariah J, Kinch H, Ellis G, Andrews C, Adekunle F. A randomised, double-blind study comparing lumiracoxib with naproxen for acute musculoskeletal pain. Int J Clin Pract. 2008 Nov;62(11):1684-92.
Lai LH, Chan FKL. Nonsteroid anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury. Current Opinion in Gastroenterology. 2009; 25:544–548
Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum. 38: 165-187
Landy S, DeRossett SE, Rapoport A, Rothrock J, Ames MH, McDonald SA, Burch SP. Two Double-Blind, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Dose Studies of Sumatriptan/Naproxen Sodium in the Acute Treatment of Migraine: Function, Productivity, and Satisfaction Outcomes. MedGenMed. 2007; 9(2): 53.
Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD000400.
Levy RM, Saikovsky R, Shmidt E, Khokhlov A, Burnett BP. Flavocoxid is as effective as naproxen for managing the signs and symptoms of osteoarthritis of the knee in humans: a short-term randomized, double-blind pilot study. Nutr Res. 2009 May;29(5):298-304.
Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, Kaniecki RG, Lener SE, White JD, Nelsen AC. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. Cephalalgia. 2009 Aug;29(8):826-36.
Loo CY, Tan HJ, The HS, Raymond AA. Randomized, open label, controlled trial of celecoxib in the treatment of acute migraine. Singapore Med J. 2007; 48 (9) : 834-839
Macfarlane RJ, Ng BH, Gamie Z, El Masry MA, Velonis S, Schizas C, Tsiridis E. Pharmacological treatment of heterotopic ossification following hip and acetabular surgery. Expert Opin Pharmacother. 2008 Apr;9(5):767-86.
Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, Derosier FJ, McDonald SA. Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen: two randomized controlled trials. Obstet Gynecol. 2009

Jul;114(1):106-13.
Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. A biological rationale for the cardiotoxic effects of rofecoxib: comparative analysis with other COX-2 selective agents and NSAIDs. Subcell Biochem. 2007;42:175-90.
Mathew NT, Landy S, Stark S, Tietjen GE, Derosier FJ, White J, Lener SE, Bukenya D. Fixed-dose sumatriptan and naproxen in poor responders to triptans with a short half-life. Headache. 2009 Jul;49(7):971-82.
McGettigan P, and Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. JAMA 2006 Oct 4;296(13):1633-44. Epub 2006 Sep 12.
Miner Jr P, Plachetka J, Orlemans E, Fort JG, Sostek M. Clinical trial: evaluation of gastric acid suppression with three doses of immediate-release esomeprazole in the fixed-dose combination of PN 400 (naproxen / esomeprazole magnesium) compared with naproxen 500 mg and enteric-coated esomeprazole 20 mg – a randomized, open-label, Phase 1 study in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther. 2010 May 18.
Minich DM, Bland JS, Katke J, Darland G, Hall A, Lerman RH, Lamb J, Carroll B, Tripp M.Clinical safety and efficacy of NG440: a novel combination of rho iso-alpha acids from hops, rosemary, and oleanolic acid for inflammatory conditions. Can J Physiol Pharmacol. 2007 Sep;85(9):872-83.
Morrison A, Ramey DR, van Adelsberg J, Watson DJ. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. Curr Med Res Opin. 2007 Oct;23(10):2395-404.
Nalamachu S, Crockett RS, Gammaitoni AR, Gould EM. A comparison of the lidocaine patch 5% vs naproxen 500 mg twice daily for the relief of pain associated with carpal tunnel syndrome: a 6-week, randomized, parallel-group study. Medscape General Medicine. 2006;8(3):33.
No authors listed. Final report on the safety assessment of capsicum annuum extract, capsicum annuum fruit extract, capsicum annuum resin, capsicum annuum fruit powder, capsicum frutescens fruit, capsicum frutescens fruit extract, capsicum frutescens resin, and capsaicin. Int J Toxicol. 2007;26 Suppl 1:3-106.
No authors listed. Naproxcinod: AZD 3582, HCT 3012, naproxen nitroxybutylester, nitronaproxen, NO-naproxen. Drugs R D. 2007;8(4):255-8.
Oldenhof J, Hochberg M, Schiff M, Brune K. Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B_2. Curr Med Res Opin. 2010; 26:1497-504.
Ouellet M, Riendeau D, Percival D. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. PNAS. 2001;98(25):14583-14588.
Palma-Aguirre JA, Villalpando-Hernández J, Novoa-Heckel G, Oliva I, Cariño L, López-Bojórquez E, Burke-Fraga V, Namur S, González-de la Parra M. Bioavailability of two oral-tablet and two oral-suspension formulations of naproxen sodium/paracetamol (acetaminophen): single-dose, randomized, open-label, two-period crossover comparisons in healthy Mexican adult subjects. Clin Ther. 2009 Feb;31(2):399-410.
Periodic Safety Update Report. 05 March 2008, Jan. 11, 2007 to Jan. 10, 2008
Periodic Safety Update Report. 05 March 2009, Jan. 11, 2008 to Jan. 10, 2009
Periodic Safety Update Report. 2010, Jan. 11, 2009 to Jan. 11, 2010

Pini LA, Del Bene E, Zanchin G, Sarchielli P, Di Trapani G, Prudenzano MP, LaPegna G, Savi L, Di Loreto G, Dionisio P, Granella F. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. J Headache Pain. 2008; 9:367–373
Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. CNS Drugs. 2008;22(4):291-324.
Ramalho TC, Rocha MV, da Cunha EF, Freitas MP. The search for new COX-2 inhibitors: a review of 2002 - 2008 patents. Expert Opin Ther Pat. 2009 Sep;19(9):1193-228.
Reine PA, Kongsgaard UE, Andersen A, Thøgersen AK, Olsen H. Infusion of albumin attenuates changes in serum protein binding of drugs in surgical patients compared with volume replacement with HAES. Acta Anaesthesiol Scand. 2008 Mar;52(3):406-12.
Renner RM, Jensen JT, Nichols MD, Edelman A. Pain control in first-trimester surgical abortion: a systematic review of randomized controlled trials. Contraception. 2010 May;81(5):372-88.
Renner RM, Jensen JT, Nichols MD, Edelman A. Pain control in first trimester surgical abortion. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006712.
Requena L, Sánchez Yus E. Erythema nodosum. Semin Cutan Med Surg. 2007 Jun;26(2):114-25.
Richy F, Rabenda V, Mawet A, Reginster JY. Flurbiprofen in the symptomatic management of rheumatoid arthritis: a valuable alternative. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1396-406.
Richy F, Scarpignato C, Lanas A, Reginster JY. Efficacy and safety of piroxicam revisited. A global meta-analysis of randomized clinical trials. Pharmacol Res. 2009 Oct;60(4):254-63.
Roy YM, Derry S, Moore RA. Single dose oral lumiracoxib for postoperative pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; Issue 4: 1-15.
Schiff M, Hochberg MC, Oldenhof J, Brune K. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with prescription dose naproxen sodium and low-dose aspirin. Current Medical Research & Opinion. 2009;25(10):2471-2477.
Schjerning O, Larsen TB, Damkier P. The impact of selective and non-selective non-steroid anti-inflammatory drugs on secondary hemostasis in healthy volunteers. Thromb Res. 2009 Jun;124(2):208-12.
Schwartz JI, Thach C, Lasseter KC, Miller J, Hreniuk D, Hilliard DA, Snyder KM, Gertz BJ, Gottesdiener KM. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. J Clin Pharmacol. 2007 Dec;47(12):1521-31.
Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. 2008 Nov;10(11):1102-7.
Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. Eur J Clin Pharmacol. 2008 Mar;64(3):233-52.
Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J, Couch JR, Byrd SC, Ames MH, McDonald SA, Lener SE, Toso C. Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the

acute treatment of migraine. Neurology. 2008 Jul 8;71(2):114-21.
Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. The American Journal of Medicine. 2006 March;119(3):255-266.
Solak O, Metin M, Esme H, Solak O, Yaman M, Pekcolaklar A, Gurses A, Kavuncu V. Effectiveness of gabapentin in the treatment of chronic post-thoracotomy pain. Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Jul;32(1):9-12.
Soni P, Shell B, Cawkwell G, Li C, Ma H. The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: pooled analysis of 41 randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2009 Aug;25(8):1841-51.
Srinivas S, Feldman D. A phase II trial of calcitriol and naproxen in recurrent prostate cancer. Anticancer Res. 2009 Sep;29(9):3605-10.
Stricker K, Yu S, Krammer G. A 6-week, multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, clinical safety study of lumiracoxib and rofecoxib in osteoarthritis patients. BMC Musculoskelet Disord. 2008 Sep 8;9:118.
Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. Pharmacol Rep. 2007 May-Jun;59(3):247-58.
Sultan A, McQuay HJ, Moore RA, Derry S. Single dose oral flurbiprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007358.
Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, Lertpipopmetha V, Tepwitukgid B. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Naproxen Sodium in the Acute Treatment of Migraine. Headache. 2010 Mar 5.
Takemoto JK, Reynolds JK, Remsberg CM, Vega-Villa KR, Davies NM. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. Clin Pharmacokinet. 2008;47(11):703-20.
Tirunagari SK, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007357.
Varner J, Lomax M, Blum D, Quessy S. A Randomized, Controlled, Dose-ranging Study Investigating Single Doses of GW406381, Naproxen Sodium, or Placebo in Patients with Acute Pain After Third Molar Extraction. Clin J Pain. 2009;25:577-583
Waksman JC, Brody A, Phillips SD. Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Risk: Are They Safe? Ann Pharmacother. 2007;41:1163-73.
Watson M, Brookes ST, Faulkner A, Kirwan J. WITHDRAWN: Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(1):CD000142.
White WB. Cardiovascular effects of the selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Subcell Biochem. 2007;42:145-58.
Wilasrusmee S, Chittachareon A, Jirasiritum S, Srisangchai P. Naproxen suppository for perineal pain after vaginal delivery. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2008; 102, 19-22.
Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. Curr Med Res Opin. 2008 Apr;24(4):925-50.

Office des professions Québec

Le 19 juin 2014

Docteur Charles Bernard
Président-directeur général
Collège des médecins du Québec
2170, boul. René-Lévesque Ouest
Montréal (Québec) H3H 2T8

Objet : Consultation concernant la mise à jour du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*

Monsieur le Président-Directeur général,

L'Office des professions souhaite procéder à une mise à jour du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*. Cette mise à jour s'appuie sur l'expertise du Comité consultatif scientifique en matière de conditions et modalités de vente des médicaments chargé de conseiller l'Office dans ce domaine.

En vertu de la *Loi sur la pharmacie*, l'Office peut établir, par règlement, des catégories de médicaments et déterminer pour chacune d'elles, s'il y a lieu, par qui et suivant quelles conditions et modalités de tels médicaments peuvent être vendus. La réglementation prévoit que l'Office doit consulter le Collège des médecins du Québec, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux, l'Ordre des pharmaciens du Québec et l'Ordre des médecins vétérinaires du Québec.

En conséquence, nous sollicitons les commentaires du Collège des médecins pour les substances suivantes :

•

... 2

800, place D'Youville, 10e étage
Québec (Québec) G1R 5Z3
Téléphone : 418 643-6912
Sans frais : 1 800 643-6912
Télécopieur : 418 643-0973

- **Naproxène sodique 220 mg** : maintenir le naproxène sodique 220 mg à l'annexe II.

  Les effets indésirables potentiellement graves, en particulier gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux ainsi que les risques de surdosage dus à la prise concomitante de plusieurs types d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en raison d'une méconnaissance des produits par la population militent en faveur du maintien du naproxène sodique 220 mg à l'annexe II.

Rappelons finalement que toute modification au *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments* et à ses annexes, une fois adoptée par l'Office, fait l'objet d'une publication à titre de projet à la *Gazette officielle du Québec*. Au terme d'un délai de 45 jours suivant cette publication, au cours duquel toute personne ou groupe intéressé peut transmettre ses commentaires, le règlement est transmis au ministre responsable de l'application des lois professionnelles en vue d'être soumis au gouvernement qui peut l'approuver, avec ou sans modification.

Je vous remercie de votre habituelle collaboration et vous prie d'agréer, Monsieur le Président-Directeur général, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

La vice-présidente,

Christiane Gagnon

Office
des professions
Québec

Le 19 juin 2014

Monsieur Bertrand Bolduc, président
Ordre des pharmaciens du Québec
266, rue Notre-Dame Ouest, bureau 301
Montréal (Québec) H2Y 1T6

Objet : Consultation concernant la mise à jour du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*

Monsieur le Président,

L'Office des professions souhaite procéder à une mise à jour du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*. Cette mise à jour s'appuie sur l'expertise du Comité consultatif scientifique en matière de conditions et modalités de vente des médicaments chargé de conseiller l'Office dans ce domaine.

En vertu de la *Loi sur la pharmacie*, l'Office peut établir, par règlement, des catégories de médicaments et déterminer pour chacune d'elles, s'il y a lieu, par qui et suivant quelles conditions et modalités de tels médicaments peuvent être vendus. C'est également en vertu de la *Loi sur les médecins vétérinaires* que l'Office dresse, par règlement, la liste des médicaments qui ne peuvent être vendus que sur ordonnance d'un médecin vétérinaire. La réglementation prévoit que l'Office doit consulter le Collège des médecins du Québec, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux, l'Ordre des pharmaciens du Québec et l'Ordre des médecins vétérinaires du Québec.

En conséquence, nous sollicitons les commentaires de l'Ordre des pharmaciens du Québec pour les substances suivantes, lorsque destinées aux humains :

•

... 2

800, place D'Youville, 10e étage
Québec (Québec) G1R 5Z3
Téléphone : 418 643-6912
Sans frais : 1 800 643-6912
Télécopieur : 418 643-0973

- **Naproxène sodique 220 mg** : maintenir le naproxène sodique 220 mg à l'annexe II.

  Les effets indésirables potentiellement graves, en particulier gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux ainsi que les risques de surdosage dus à la prise concomitante de plusieurs types d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en raison d'une méconnaissance des produits par la population militent en faveur du maintien du naproxène sodique 220 mg à l'annexe II.

Nous sollicitons également vos commentaires pour le reclassement de la substance suivante, lorsque destinée aux animaux :

-

Rappelons finalement que toute modification au *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments* et à ses annexes, une fois adoptée par l'Office, fait l'objet d'une publication à titre de projet à la *Gazette officielle du Québec*. Au terme d'un délai de 45 jours suivant cette publication, au cours duquel toute personne ou groupe intéressé peut transmettre ses commentaires, le règlement est transmis au ministre responsable de l'application des lois professionnelles en vue d'être soumis au gouvernement qui peut l'approuver, avec ou sans modification.

Je vous remercie de votre habituelle collaboration et vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

La vice-présidente,

Christiane Gagnon

Office des professions Québec

Le 19 juin 2014

Monsieur Luc Boileau
Président-directeur général par intérim
Institut national d'excellence en
santé et services sociaux
2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3

Objet : Consultation concernant la mise à jour du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*

Monsieur le Président-Directeur général par intérim,

L'Office des professions souhaite procéder à une mise à jour du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*. Cette mise à jour s'appuie sur l'expertise du Comité consultatif scientifique en matière de conditions et modalités de vente des médicaments chargé de conseiller l'Office dans ce domaine.

En vertu de la *Loi sur la pharmacie*, l'Office peut établir, par règlement, des catégories de médicaments et déterminer pour chacune d'elles, s'il y a lieu, par qui et suivant quelles conditions et modalités de tels médicaments peuvent être vendus. C'est également en vertu de la *Loi sur les médecins vétérinaires* que l'Office dresse, par règlement, la liste des médicaments qui ne peuvent être vendus que sur ordonnance d'un médecin vétérinaire. La réglementation prévoit que l'Office doit consulter le Collège des médecins du Québec, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux, l'Ordre des pharmaciens du Québec et l'Ordre des médecins vétérinaires du Québec.

En conséquence, nous sollicitons les commentaires de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux pour les substances suivantes, lorsque destinées aux humains :

•

... 2

800, place D'Youville, 10e étage
Québec (Québec) G1R 5Z3
Téléphone : 418 643-6912
Sans frais : 1 800 643-6912
Télécopieur : 418 643-0973

•

- **Naproxène sodique 220 mg** : maintenir le naproxène sodique 220 mg à l'annexe II.

  Les effets indésirables potentiellement graves, en particulier gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux ainsi que les risques de surdosage dus à la prise concomitante de plusieurs types d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en raison d'une méconnaissance des produits par la population militent en faveur du maintien du naproxène sodique 220 mg à l'annexe II.

Nous sollicitons également vos commentaires pour le reclassement de la substance suivante, lorsque destinée aux animaux :

•

Rappelons finalement que toute modification au *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments* et à ses annexes, une fois adoptée par l'Office, fait l'objet d'une publication à titre de projet à la *Gazette officielle du Québec*. Au terme d'un délai de 45 jours suivant cette publication, au cours duquel toute personne ou groupe intéressé peut transmettre ses commentaires, le règlement est transmis au ministre responsable de l'application des lois professionnelles en vue d'être soumis au gouvernement qui peut l'approuver, avec ou sans modification.

Je vous remercie de votre habituelle collaboration et vous prie d'agréer, Monsieur le Président-Directeur général par intérim, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

La vice-présidente,

Christiane Gagnon

Office des professions Québec

Le 19 juin 2014

Docteur Joël Bergeron, président
Ordre des médecins vétérinaires du Québec
800, avenue Sainte-Anne, bureau 200
Saint-Hyacinthe (Québec) J2S 5G7

Objet : Consultation concernant la mise à jour du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*

Monsieur le Président,

L'Office des professions souhaite procéder à une mise à jour du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*. Cette mise à jour s'appuie sur l'expertise du Comité consultatif scientifique en matière de conditions et modalités de vente des médicaments chargé de conseiller l'Office dans ce domaine.

En vertu de la *Loi sur la pharmacie*, l'Office peut établir, par règlement, des catégories de médicaments et déterminer pour chacune d'elles, s'il y a lieu, par qui et suivant quelles conditions et modalités de tels médicaments peuvent être vendus. C'est également en vertu de la *Loi sur les médecins vétérinaires* que l'Office dresse, par règlement, la liste des médicaments qui ne peuvent être vendus que sur ordonnance d'un médecin vétérinaire. La réglementation prévoit que l'Office doit consulter le Collège des médecins du Québec, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux, l'Ordre des pharmaciens du Québec et l'Ordre des médecins vétérinaires du Québec.

En conséquence, nous sollicitons les commentaires de l'Ordre des médecins vétérinaires du Québec pour les substances suivantes, lorsque destinées aux humains :

•

... 2

800, place D'Youville, 10e étage
Québec (Québec) G1R 5Z3
Téléphone : 418 643-6912
Sans frais : 1 800 643-6912
Télécopieur : 418 643-0973

- **Naproxène sodique 220 mg** : maintenir le naproxène sodique 220 mg à l'annexe II.

  Les effets indésirables potentiellement graves, en particulier gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux ainsi que les risques de surdosage dus à la prise concomitante de plusieurs types d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en raison d'une méconnaissance des produits par la population militent en faveur du maintien du naproxène sodique 220 mg à l'annexe II.

Nous sollicitons également vos commentaires pour le reclassement de la substance suivante, lorsque destinée aux animaux :

Rappelons finalement que toute modification au *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments* et à ses annexes, une fois adoptée par l'Office, fait l'objet d'une publication à titre de projet à la *Gazette officielle du Québec*. Au terme d'un délai de 45 jours suivant cette publication, au cours duquel toute personne ou groupe intéressé peut transmettre ses commentaires, le règlement est transmis au ministre responsable de l'application des lois professionnelles en vue d'être soumis au gouvernement qui peut l'approuver, avec ou sans modification.

Je vous remercie de votre habituelle collaboration et vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

La vice-présidente,

Christiane Gagnon

Présentation des demandes

Substances/ classification	Objet de la demande			Analyse de la demande	Opinion du comité consultatif scientifique
	Groupe demandeur	Classification	Motifs		
Naproxène sodique 220 mg à usage oral/annexe II	**Bayer HealthCare** (Aléve™)	Classer le naproxène sodique 220 mg à usage oral dans l'annexe III.	• Plus grande accessibilité au produit. • Vendu sans ordonnance dans 46 pays à travers le monde.	Bayer inc. demande l'inscription à l'annexe III de la substance naproxène sodique 220 mg destinée à l'usage oral. Le naproxène sodique 220 mg est un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqué pour le	La substance naproxène sodique 220 mg

Présentation des demandes

Substances/ classification	Objet de la demande			Analyse de la demande	Opinion du comité consultatif scientifique
	Groupe demandeur	Classification	Motifs		
			• Large profil d'innocuité, semblable à l'acétaminophène et l'ibuprofène.	traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. **Québec** : annexe II lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg. **NAPRA** : annexe III pour les formats de plus de 30 unités posologiques. Hors annexe pour les formats de 30 unités posologiques ou moins. Le naproxène sodique 220 mg a été retiré de l'annexe F du Règlement sur les aliments et drogues en 2009. Il est toujours inscrit à la Prescription Drug List (nouvelle liste administrative en remplacement de l'annexe F) pour les autres concentrations.	• • La substance I **Décision** Maintenir le naproxène sodique 220 mg à l'annexe II du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments.

Office
des professions
Québec

PAR COURRIEL
PAR COURRIER

Le 18 février 2015

Madame estionnaire
Affaires gouvernementales et externes
Bayer inc.
Bureau 2820
1250, boulevard René-Lévesque Ouest
Montréal (Québec) H3B 4W8

Objet : Demande de modification au *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*

Madame,

Vous avez adressé une demande de modification au *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments* et ses annexes. Votre demande concernait la substance naproxène sodique 220 mg par unité posologique afin que celle-ci soit retirée de l'annexe II du Règlement et reclassée en annexe III.

Votre demande a été analysée par notre Comité consultatif scientifique en matière de conditions et modalités de vente des médicaments et soumise à la consultation prévue à la *Loi sur la pharmacie* (R.L.R.Q., c, P-10) et à la *Loi sur les médecins vétérinaires* (R.L.R.Q., c. M-8). Lors de la réunion de l'Office des professions tenue le 30 janvier 2015, les membres ont pris la décision suivante :

> *Maintenir les conditions et modalités de vente présentement en vigueur pour la substance naproxène sodique contenant 220 mg par unité posologique.*

Parmi les facteurs considérés, mentionnons les effets indésirables potentiellement graves auxquels expose la substance, en particulier les effets gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux pouvant entraîner des conséquences considérables pour certains groupes cibles ou pour des personnes souffrant de problèmes de santé multiples. De plus, la sélection du médicament ainsi que la surveillance de la thérapie médicamenteuse requièrent l'intervention du pharmacien afin de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques.

... 2

800, place D'Youville , 10e étage
Québec (Québec) G1R 5Z3
Téléphone : (418) 643-6912
Sans frais : 1 800 643-6912
Télécopieur : (418) 643-0973
www.opq.gouv.qc.ca

Par ailleurs, les commentaires recueillis lors de la consultation menée par l'Office ont fait également ressortir le risque de surdosage en raison de la prise concomitante de plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens dû à la méconnaissance des produits par la population.

Je vous invite à consulter, au besoin, la page d'accueil du site Internet de l'Office à l'adresse suivante : www.opq.gouv.qc.ca à la rubrique « Conditions et modalités de vente des médicaments » dans la section « Lois et règlements ». Vous y trouverez les informations utiles à l'égard de notre processus d'analyse des demandes et des facteurs qui peuvent être pris en compte dans une telle décision.

Veuillez agréer, Madame, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

La vice-présidente,

pour / Christiane Gagnon

CG/GF/cc

PROJET
Mise à jour le 2015-03-17l

OFFICE DES PROFESSIONS DU QUÉBEC

Procès-verbal
de la 831e réunion de l'Office du
30 janvier 2015 à 08 h 30

(par voie de visioconférence)

500, boulevard René-Lévesque Ouest, 6e étage,
bureau 6.500, salle A, Montréal
et
800, place D'Youville, 10e étage, Québec

PRÉSENCES :

Me Jean Paul Dutrisac, président
Dre Christiane Gagnon, vice-présidente
M. James Archibald, membre
Mme Christine Montamat, membre
Mme Louise Potvin, membre
Me Guylaine Couture, directrice des affaires juridiques et secrétaire

---

1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour est adopté.

2. Adoption du procès-verbal de la 830e réunion de l'Office

Le procès-verbal de la 830e réunion est adopté avec de légères modifications.

3. Office –

3.1 Règlement modifiant le Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments **(pour décision)**

Il est décidé :

- de refuser la demande de modifier les conditions et modalités de vente de la substance naproxène 220 mg.

Office des professions Québec

Historique du classement des substances aux annexes du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments

En vue des travaux à venir du Comité consultatif scientifique en matière de conditions et modalités de vente des médicaments, voici l'historique du classement des substances méclizine 25 mg, naproxène sodique 220 mg, ibuprofène 200 mg, ibuprofène 300 mg et ibuprofène 400 mg aux différentes annexes du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments (chapitre P-10, a. 37.1).

Méclizine 25 mg

-
-
-

Naproxène sodique 220 mg

Aucune demande de modification préalable aux présents travaux du comité consultatif scientifique n'a été formulée à l'Office. Le naproxène 220 mg était classé à l'annexe F fédérale du Règlement sur les aliments et drogues jusqu'en 2009. À la suite de son retrait, la substance est automatiquement classée à l'annexe II du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments.

Ibuprofène 200 mg

-
-
-

Ibuprofène 300 mg et 400 mg

-
-
-
-

-
-
-
-
-
-
-

10 avril 2014